

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (146) 2014



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

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

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, В. О. Гельм-больдт, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, А. Є. Поляков, В. О. Полясний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), В. О. Ситнікова, О. А. Шандра

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), С. Д. Трахтенберг — Університет ім. Дж. Вашингтона (Вашингтон, США), Д. Уїтлі — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (146) 2014

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

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

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці:

В. М. Попов

На фото:

Зимовий етюд

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 6 (146) 2014

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 26.12.2014.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1796.

Видано і надруковано

Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ВПЛИВ ВОДРОЗЧИННОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ
НА СТАН НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ
Н. Б. Зозуляк

INFLUENCE OF WATER-SOLUBLE FORM OF
QUERCETIN ON RENAL FUNCTION
UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL
DIABETES MELLITUS

N. B. Zozulyak 5

ВПЛИВ РОНКОЛЕЙКІНУ НА ПАРАМЕТРИ
ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ
ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ
Е. В. Супрун, Н. О. Бут, С. В. Терещенко

THE INFLUENCE OF RONCOLEUKIN ON THE PARAMETERS
OF THE THIOL-DISULFIDE SYSTEM IN THE BRAIN CELLS
OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

E. V. Suprun, N. O. But, S. V. Tereshchenko 8

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО
КОМПЛЕКСУ КРОЛИКА БЕЗПОСЕРЕДНЬО ПІСЛЯ ВПЛИВУ
ВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРИЧНОГО СТРУМУ
(МОДИФІКОВАНИЙ ГЕНЕРАТОР ЕК-300М1)

ПОРІВНЯНО З ДІОДНОЮ ЛАЗЕРНОЮ КОАГУЛЯЦІЄЮ

М. М. Уманець, В. О. Науменко,

В. О. Ульянов, В. С. Заводна

MORPHOLOGICAL CHANGES IN CHORIORETINAL
COMPLEX OF RABBIT IMMEDIATELY AFTER EXPOSURE
OF HIGH FREQUENCY ELECTRIC CURRENT
(MODIFIED GENERATOR EC-300M1) COMPARED
WITH DIODE LAZER COAGULATION

M. M. Umanets, V. O. Naumenko,

V. O. Ulyanov, V. S. Zavodna 14



Одеса

Одеський медуніверситет

2014



ДОСЛІДЖЕННЯ АКТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-R-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛУ Р. О. Щербина, Є. В. Капелянович, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш THE STUDING OF ACTOPROTECTIVE ACTION OF 4-R-3-(MORFOLINOMETYLEN)-1,2,4-TRIAZOLES-5-THIOLES DERIVATIVES R. O. Shcherbyna, Ye. V. Kapelyanovych, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh	19
МЕТАБОЛІТОТРОПНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО АНТИАНГІНАЛЬНОГО Й АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТУ «ГІПЕРТРИЛ» В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА І. Ф. Бєленічев, Л. І. Кучеренко, О. О. Нагорна, Ю. А. Волчик, І. А. Мазур, Н. В. Парнюк METABOLITE TROPIC MECHANISMS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF NEW ANTIANGINAL AND ANTIHYPERTENSIVE DRUG "HYPERTRIL" IN EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF MYOCARDIUM I. F. Belenichev, L. I. Kucherenko, O. O. Nagorna, Yu. A. Volchik, I. A. Mazur, N. V. Parnyuk	22
ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА <i>SFRP5</i> ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В. Н. Запорожан, В. В. Бубнов, В. Г. Маричереда, Ю. Ю. Петровский, Д. Ю. Андронов, Й. Хохайсель EPIGENETIC INACTIVATION OF GENE <i>SFRP5</i> AT BREAST CANCER V. N. Zaporozhan, V. V. Bubnov, V. G. Marichereda, Yu. Yu. Petrovsky, D. Yu. Andronov, Y. Hohaysel	27
ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМОЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ О. Л. Холодкова, Є. О. Мазніченко, Н. В. Нескоромна, Д. М. Горчаг, О. М. Юзвак THE EFFECTIVENESS OF THE HEPATIC CIRRHOSIS THERAPY BY PLATELET-RICH PLASMA UNDER EXPERIMENT O. L. Kholodkova, Ye. O. Maznichenko, N. V. Neskromna, D. M. Gorchag, O. M. Yuzvak	31



Клінічна практика
Clinical Practice

ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ І ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕХОГРАФІЇ ТА БІОХІМІЧНОГО СКРИНІНГУ В. В. Артьоменко PRENATAL DIAGNOSTICS COMPARATIVE ASPECTS OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL ANOMALIES WITH THE HELP OF ULTRASONIC AND BIOCHEMICAL SCREENING V. V. Artyomenko	35
ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ЦИТОКІНІВ У ТКАНИНІ ПЛАЦЕНТИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ Е. С. Бурячківський, А. І. Даниленко FEATURES OF CYTOKINE EXPRESSION IN THE PLACENTAL TISSUE OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN E. S. Buryachkivskyu, A. I. Danilenko	40
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ М. Б. Запорожченко PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PREVENTIVE MANAGEMENT OF THE UTERINE LEIOMYOMA OF PROLIFERATIV TYPE IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN M. B. Zaporozhchenko	44



ДИНАМІКА ПСИХІЧНОГО КОМПОНЕНТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУЖЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ Н. А. Золотарьова, О. В. Соломко	
DYNAMICS OF THE MENTAL COMPONENT OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS UNDER THE INFLUENCE OF COMBINATION LIPID-LOWERING THERAPY N. A. Zolotariova, O. V. Solomko	48
ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА З. Р. Кочерга, Г. М. Ерстенюк	
CLINICAL FEATURES OF GLUTATHIONE SYSTEM ENZYME ACTIVITY IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION Z. R. Kocherga, H. M. Ersteniuk	51
ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА У БЕРЕМЕННЫХ В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло	
OPTIMIZATION POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF RECURRENT CANDIDA VULVOVAGINITIS IN PREGNANT WOMEN V. F. Nagornaya, N. V. Baylo	55
ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ІНТРАОПЕРАЦІЙНА ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕРВІВ ГОРТАНИ Я. Р. Розновський	
SURGICAL TREATMENT OF THYROID GLAND AND INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF LARYNGEAL NERVES Ya. R. Roznowski	59
ВПЛИВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ С. В. Федоров	
INFLUENCE OF ATRIAL FIBRILLATION ON IMMUNE SYSTEM PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE S. V. Fedorov	63
КАРДІОТРОФІН-1 — НОВИЙ МАРКЕР РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) М. Ю. Колесник	
CARDIOTROPIN-1 IS A NEW MARKER OF CARDIAC REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION WITH GLUCOSE METABOLISM ABNORMALITIES (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY) M. Yu. Kolesnyk	65



Огляди Reviews

НЕАНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЕФЕКТИ МАКРОЛІДІВ ТА ЇХ РОЛЬ У ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В. О. Баташова-Галінська, Е. Т. Хурцідзе	
NON-ANTIBACTERIAL EFFECTS OF MACROLIDE ANTIBIOTICS AND THEIR ROLE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA. REVIEW OF THE LITERATURE AND THE RESULTS OF OWN RESEARCH V. O. Batashova-Galinska, E. T. Khurtsidze	72
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГАСТРИНУ І ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ П. Б. Пікас, Б. С. Полінкевич	
CORRELATION BETWEEN GASTRIN AND PATHOLOGICAL PROCESSES IN GASTROINTESTINAL TRACT P. B. Pikas, B. S. Polinkevych	76





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	83
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	83
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	85



“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	86
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	86
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	88

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), +38 (099) 490-79-29 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р. та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 1 від 01.09.2014 р.

Odes'kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2014
2014 N 6 (146). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2014





УДК 616.379-008.64-085.356]-092.9

Н. Б. Зозуляк

ВПЛИВ ВОДОРОЗЧИННОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ НА СТАН НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

УДК 616.379-008.64-085.356]-092.9

Н. Б. Зозуляк

ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, Украина

В экспериментах использовали белых крыс-самцов. Подопытных животных разделили на три группы: 1-я — контроль (интактные животные); 2-я — животные с сахарным диабетом; животным 3-й группы вводили корвитин. Моделировали сахарный диабет путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина после предыдущего 4-недельного содержания животных на высокожировой диете. Непосредственно перед введением стрептозотоцин растворяли в 0,1 молярном цитратном буфере (pH 4,5); контрольной группе вводили соответствующее количество цитратного буфера. В экспериментах установлено, что водорастворимая форма кверцетина — корвитин уменьшает симптомы поражения почек, проявляется восстановлением баланса в системе прооксиданты / антиоксиданты, активности ферментов митохондрий по сравнению с показателями животных с сахарным диабетом с ожирением.

Ключевые слова: сахарный диабет, почки, кверцетин.

UDC 616.379-008.64-085.356]-092.9

N. B. Zozulyak

INFLUENCE OF WATER-SOLUBLE FORM OF QUERCETIN ON RENAL FUNCTION UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Ternopil State Medical University named after I. Ya. Gorbachevskyi MH of Ukraine, Ternopil, Ukraine

It is known that diabetic nephropathy development rate ranges from 40 to 50% in patients with diabetes type 1 and from 15 to 30% — with diabetes type 2, and this complication is the main reason for death in patients with diabetes mellitus type 1, and 8% of patients with diabetes type 2 die from uremia. It was also established that the risk of cardiovascular events as the leading causes of mortality in patients with diabetes increases in kidney damage.

The aim of this investigation — to establish the influence of water-soluble form of quercetin — Corvitin — on the state of the kidneys under conditions of experimental diabetes with obesity.

Materials and methods. White male rats were used during the experiments. Experimental animals were divided into three groups: 1st — control (intact animals); 2nd — animals with diabetes; animals of 3rd group were injected with Corvitin (Borshchahivskyy chemical-pharmaceutical plant, Kyiv, in a dose 10 mg/kg, intraperitoneal daily, starting through 10 weeks after STZ administration, during 2 weeks). Simulation of diabetes mellitus was carried out by a single intraperitoneal administration of streptozotocin (STZ, Sigma, USA, 30 mg/kg of body weight) after the previous 4-week accepted in high fat diet. STZ was dissolved immediately before the introduction of a 0.1 molar citrate buffer (pH 4.5); animals from control group were injected with the appropriate amount of citrate buffer. Renal tissue was investigated. We determined: indicators of lipid peroxidation — lipid hydroperoxides, TBA-active products, diene conjugates, antioxidant status: superoxide dismutase, catalase, glutathione, NO_2^- , the enzyme activity of mitochondria — succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase.

Key words: diabetes, kidneys, quercetin.

Вступ

Відомо, що частота розвитку діабетичної нефропатії коливається від 40 до 50 % у

хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу та від 15 до 30 % — на діабет 2 типу, причому саме це ускладнення є однією з головних причин смерті хво-

рих на ЦД 1 типу [11], а при ЦД 2 типу від уремії помирає до 8 % пацієнтів. Установлено також, що ризик серцево-судинних катастроф як провідної причи-



ни смерті хворих на ЦД зростає при ураженні нирок [10]. Тому ефективно запобігання прогресуванню та сповільнення ураження нирок при ЦД безпосередньо пов'язані з покращанням якості життя хворих і зменшенням рівня їх смертності [13].

Мета даного дослідження — встановлення впливу водорозчинної форми кверцетину — корвітину на стан нирок при експериментальному цукровому діабеті з ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

В експериментах використовували білих щурів-самців. Піддослідних тварин поділили на три групи: 1-ша — контроль (інтактні тварини); 2-га — тварини з ЦД; тваринам 3-ї групи вводили корвітин (Борщагівський хім.-фарм. завод, Київ) по 10 мг/кг маси тіла, внутрішньоочеревинно, щодня, починаючи через 10 тиж. після введення стрептозотоцину (STZ), протягом 2 тиж. [5]. Моделювання ЦД 2 типу здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення STZ (Sigma, США, 30 мг/кг маси тіла) [14] після попереднього 4-тижневого утримання тварин на високожировій дієті [15]. Безпосередньо перед введенням STZ розчиняли у 0,1 мольному цитратному буфері (рН 4,5); контрольній групі вводили відповідну кількість цитратного буферу. Досліджували тканину нирок. Визначали: показники переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — гідроперекиси ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активні продукти (АП) [1], дієнові кон'югати (ДК) [6]; антиоксидантний статус: активність супероксиддисмутази (СОД) [9], каталази (КАТ) [7], відновлений глутатіон (ВГ) [12], NO_2^- [3], активність ферментів мітохондрій — сукцинатдегідрогенази (СДГ) [4], цитохромоксидази (ЦХО) [8]. Статистичну обробку результатів досліджень про-

водили, використовуючи t-критерій Стьюдента, за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel XP.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що через 10 тиж. розвитку діабету з ожирінням у нирках спостерігалась активація ПОЛ, що підтверджувалося зростанням у гомогенатах органа вмісту ГПЛ на 34 %, ТБК-АП на 32 % і ДК на 64 % порівняно з контрольною групою тварин.

Відбувалися зміни компонентів антиоксидантної системи. Це проявлялося компенсаторним збільшенням активності СОД і КАТ на 109 та 11 % відповідно, але зменшенням вмісту ВГ на 25 %. Погіршувалась функціональний стан дихального ланцюга мітохондрій. Про це свідчило зниження активності СДГ на 26 %, ЦХО — на 50 % порівняно з контролем. При дослідженні у нирках вмісту NO_2^- відмічено знижен-

ня цього показника на 41 % (табл. 1).

Як видно з отриманих результатів, представлених у табл. 1, у щурів з діабетом, які отримували корвітин, відмічалось зниження активності процесів перекисного окиснення мембранних ліпідів у нирках. Зокрема, вміст ГПЛ у гомогенатах органа зменшився на 17 %, рівень ДК — на 25 %, ТБК-АП — на 17 %.

Активність СОД у групі тварин з ЦД, які отримували корвітин, була нижчою на 49 %. Досліджуваний препарат проявляв позитивний вплив і на активність іншого антиоксидантного ферменту — КАТ у гомогенатах органа, рівень якої був нижчим на 9 %. Водорозчинна форма кверцетину сприяла зростанню вмісту ВГ у нирках на 31 %, причому цей показник повертався до рівня контролю.

Отримані результати свідчать про відновлення балансу у системі прооксиданти/анти-

Таблиця 1

Показники стану нирок щурів при цукровому діабеті та їх динаміка під впливом корвітину, $\text{M} \pm \text{m}$

Показник	Серія досліду		
	Контроль, n=7	Цукровий діабет, n=8	Цукровий діабет + корвітин, n=10
ГПЛ, 10^3 ум. од./кг	3,07±0,02	4,12±0,03 p<0,01	3,42±0,02 p<0,001; p ₁ <0,001
ТБК-АП, ммоль/кг	2,54±0,05	3,34±0,07 p<0,01	2,77±0,06 p<0,05; p ₁ <0,001
ДК, ммоль/кг	2,21±0,02	3,63±0,28 p<0,01	2,73±0,19 p<0,001; p ₁ <0,001
СОД, ум. од./кг	1,20±0,03	2,51±0,21 p<0,01	1,29±0,06 p>0,05; p ₁ <0,001
КАТ, мкат/кг	9,12±0,02	10,14±0,04 p<0,01	9,23±0,03 p>0,05; p ₁ <0,001
ВГ, ммоль/кг	3,51±0,02	2,62±0,20 p<0,01	3,43±0,05 p>0,05; p ₁ <0,001
NO_2^- , мкмоль/кг	1,27±0,02	0,75±0,04 p<0,01	1,14±0,06 p<0,001; p ₁ <0,001
СДГ, ммоль/(кг·хв)	7,17±0,02	5,31±0,04 p<0,01	6,77±0,16 p<0,05; p ₁ <0,001
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	3,28±0,11	1,63±0,08 p<0,01	2,34±0,13 p<0,001; p ₁ <0,01

Примітка. Достовірність відносно: p — контролю, p₁ — групи ЦД.



оксиданти при введенні водорозчинного препарату кверцетину. Рівень NO_2^- у нирках під дією корвітину зростав на 52 % проти групи тварин з діабетом.

При дослідженні впливу речовин на компоненти мітохондріального електронно-транспортного ланцюга встановлено, що активність СДГ при застосуванні корвітину була вищою на 28 %, активність ЦХО — на 44 %.

Таким чином, на основі аналізу результатів дослідження впливу корвітину на стан нирок при ЦД з ожирінням можна зробити такі висновки:

1. Ураження нирок при діабеті з ожирінням супроводжується порушенням процесів пероксидного окиснення ліпідів (зростання кількості гідропероксидів ліпідів, дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів), змінами компонентів антиоксидантної системи (підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, зменшення вмісту відновленого глутатіону), зниженням рівня нітрит-аніона, порушенням функціонування мітохондріального електронно-транспортного ланцюга (зниження активності сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази) у нирковій тканині порівняно з показниками тварин контрольної групи.

2. Водорозчинна форма кверцетину — препарат корвітин сприяє відновленню стану нирок при експериментальному цукровому діабеті з ожирінням, що підтверджується пригніченням процесів пероксидного окиснення ліпідів (зменшення кількості гідропероксидів ліпідів, ТБК-активних продуктів і дієнових кон'югатів), позитивними змінами компонентів антиоксидантної системи (зниження активності супероксиддисмутази, каталази, збільшення вмісту відновленого глутатіону), зростанням рівня нітрит-аніона, відновленням активності ферментів мітохондрій (цитохромоксидази та сукци-

натдегідрогенази) порівняно із показниками тварин з цукровим діабетом з ожирінням, які не отримували препарат корекції.

3. Доведення позитивного впливу водорозчинної форми кверцетину на стан нирок при експериментальному цукровому діабеті з ожирінням є підґрунтям для поглибленого вивчення властивостей препарату як ефективного засобу профілактики та лікування діабетичної нефропатії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. — 1988. — № 11. — С. 41–43.

2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33–35.

3. Орлова Е. А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности / Е. А. Орлова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 79–82.

4. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегідрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. — С. 207–210.

5. Зупанець І. А. Дослідження гострої токсичності та середньоефективних доз кверцетину при парентеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, Д. С. Харченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2009. — № 1 (8). — С. 28–33.

6. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лабораторное дело. — 1984. — № 9. — С. 540–546.

7. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.

8. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в

сuspензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 47–49.

9. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. — 1985. — № 11. — С. 678–681.

10. Escobedo J. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study / J. Escobedo, J. S. Rana, M. S. Lombardero // Mayo Clinic Proceedings. — 2010. — Vol. 85, N 1. — P. 41–46.

11. Development and validation of an all-cause mortality risks core in type 2 diabetes. The Hong Kong Diabetes Registry / Xilin Yang, Wing Yee So, P. C. Y. Tong [et al.] // Arch Intern Med. — 2008. — Vol. 168, N 5. — P. 451–457.

12. Ellman G. L. Tissuesulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Of Biochem. And Biophys. — 1959. — Vol. 82. — P. 70–77.

13. Turgut F. Potential new therapeutic agents for diabetic kidney disease / F. Turgut, W. K. Bolton // Am. J. Kidney Dis. — 2010. — Vol. 55, N 5. — P. 928–940.

14. Low dose streptozotocin (STZ) combined with high energy intake can effectively induce type 2 diabetes through altering the related gene expression / Hui Jie Wang, Yuan Xiang Jin, Wan Shen [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2007. — N 16 (Suppl. 1). — P. 412–417.

15. Xiu-Hua Shen Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity / Xiu-Hua Shen, Qing-Ya Tang, Juan Huang // Experimental Biology and Medicine. — 2010. — N 235. — P. 47–51.

REFERENCES

1. Andreeva L.I., Kozhemiakin L.A., Kishkun A.A. Modification of lipid peroxidation evaluation method according to the reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoye delo* 1988; 11: P. 41–43.

2. Gavrillov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric assessment of lipid hydroperoxides level in blood plasma. *Laboratornoye delo* 1983; 3: 33–35.

3. Orlova E.A. Analysis of nitrites and nitrates in tissue at experimental acute kidney insufficiency. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoy meditsyny im. G.A. Mozhayeva* 2002; 3 (1): 79–82.



4. Eshchenko N.D., Vol'skiy G.G. Determination of the amount of succinic acid and activity of succinate dehydrogenase. *Metody biochimicheskikh issledovaniy*. L., Izd-vo Leningradskogo universiteta, 1989: 207-210.
5. Zupanets' I.A., Shebeko S.K., Kharchenko D.S. Study of the acute toxicity and mean effective doses of intraperitoneal form of quercetin under conditions of the development of kidney failure in rats. *Pharmakologia i likars'ka toxikologia* 2009; 1 (8): 28-33.
6. Kolesova O.E., Markin A.A., Fedorova T.N. Lipid peroxidation and methods for determining lipid peroxidation products in biological fluids. *Laboratornoye delo* 1984; 9: 540-546.
7. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. et al. Method of catalase activity assessment. *Laboratornoye delo* 1988; 1: 16-19.
8. Krivchenkova R.S. Determination of the activity of cytochrome oxidase in mitochondria suspension. *Modern methods in biochemistry*. Ed. by Orekhovich V.N. Moscow, Medicine, 1977: 47-49.
9. Chevary S., Chaba I., Sekey I. Role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and method of assessment of its biological activity. *Laboratornoye delo* 1985; 11: 678-681.
10. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85 (1): 41-46.
11. Xilin Yang, Wing Yee So, Tong P.C.Y. et al. Development and validation of an all-cause mortality risks core in type 2 diabetes. *The HongKong Diabetes Registry Arch Intern Med* 2008; 168 (5): 451-457.
12. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. of Bioch. And Biophys* 1959; 82: 70-77.
13. Turgut F., Bolton W.K. Potential new the rapeutic agents for diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis* 2010; 55 (5): 928-940.
14. Hui Jie Wang, Yuan Xiang Jin PhD, Wan Shen et al. Low dose streptozotocin (STZ) combined with high energy intake can effectively induce type 2 diabetes through altering the related gene expression. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007; 16 (Suppl. 1): 412-417.
15. Xiu-Hua Shen, Qing-Ya Tang, Juan Huang. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235: 47-51.

Надійшла 22.09.2014

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун¹, Н. О. Бут², С. В. Терещенко¹

ВПЛИВ РОНКОЛЕЙКИНУ НА ПАРАМЕТРИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

¹ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна,

² КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 4», Дніпропетровськ, Україна

УДК 615.21:616:831-005.4

Э. В. Супрун¹, Н. А. Бут², С. В. Терещенко¹

ВЛИЯНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА НА ПАРАМЕТРЫ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹ Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина,

² КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 4», Днепропетровск, Украина

Изучено влияние цитокинового иммунокорректора рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин, 0,01 мг/кг) на параметры тиол-дисульфидной системы (ТДС) в условиях моделирования аллоксанового сахарного диабета у крыс в сравнении с Пирацетамом (500 мг/кг) и Тиоцетамом (500 мг/кг). Установлено, что постишемическое поражение ткани головного мозга экспериментальных животных на модели аллоксанового сахарного диабета сопровождалось резким снижением (на 96–94 %) изученных параметров. По значимости в качестве системообразующих показателей оригинальных коэффициентов восстановительный потенциал ТДС и индекс глутатионовой системы превышают стандартный показатель — тиол-дисульфидный коэффициент и могут использоваться как ранние маркеры формирования постгипоксических изменений при сахарном диабете и нарушении активности ТДС тканей головного мозга, а также для изучения антиоксидантной активности потенциальных нейропротекторов-антигипоксантов. Отмечено корректирующее влияние Пирацетама, Тиоцетама и Ронколейкина на показатели оригинальных коэффициентов ТДС — восстановительный потенциал и индекс глутатионовой системы, наиболее выраженное у Ронколейкина.

Ключевые слова: интерлейкин-2, Ронколейкин, экспериментальный сахарный диабет, тиол-дисульфидная система.



THE INFLUENCE OF RONCOLEUKIN ON THE PARAMETERS OF THE THIOL-DISULFIDE SYSTEM IN THE BRAIN CELLS OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

¹ *Institution of Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine,*² *The Dnipropetrovsk Municipal Clinical Hospital, Dnipropetrovsk, Ukraine*

We studied the influence of cytokine immunocorrector recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) (0.01 mg/kg) on the parameters of the thiol-disulfide system (TDS) in terms of modeling alloxan diabetes in rats in comparison with Piracetam (500 mg/kg). For in-depth analysis of the status of individual links of TDS in the postischemic disturbances in brain tissue of rats with DM there were studied levels of reduced and oxidized thiols and glutathione, the activity of glutathione peroxidase (GPX) and glutathione reductase (GR), and additional parameters TDS — classic thiol-disulfide ratio (TDS) and offered us the original factors — reduction potential TDS (EAP) and the index of the glutathione system (IGS). The proposed indicator EAP characterizes the ratio of the concentrations of reduced forms of glutathione and thiols to their oxidized forms, and allows to assess the state of the first nevermelting link TDS. Index GCI characterizes the total state affermative/permutative links glutathione antioxidant system is the ratio of the concentrations of reduced forms of glutathione together with indicator GP and SNR in the concentration of oxidized glutathione. It is established that the postischemic tissue damage of the brain of an experimental animal model with alloxan diabetes was accompanied by a sharp decrease (96–94%) of the studied parameters. In importance as the backbone of the results of the original coefficients of the EAP and the GCI exceed the standard rate TDK and can be used as early markers of formation of post-hypoxic changes in DM and violations of the RTD activity of brain tissue, and to study the antioxidant activity of potential neuroprotective agents — antihypoxant corrective effect of Piracetam, Tietema and Roncoleukin on the results of the original coefficients TDS — EAP and GCI, the most pronounced at Roncoleukin.

Key words: interleukin-2, Roncoleukin, experimental diabetes, thiol-disulfide system.

Цукровий діабет (ЦД) є глобальною медико-соціальною проблемою, що входить до 7 головних причин смертності населення у більшості країн світу і посідає серед безпосередніх причин смерті третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань [1]. З кожним роком кількість хворих збільшується на 6–7 %, і сьогодні їх чисельність становить від 2 до 4 % усього населення земної кулі. Поширеність цукрового діабету 2 типу (ЦД 2), на частку якого припадає до 95 % усіх випадків ЦД, висока на всіх континентах, у різних вікових і расових популяціях [2]. В Україні за останні 10 років кількість хворих на ЦД збільшилася більше ніж у 1,5 рази і становить близько 1 млн осіб, тому розв'язання проблем терапії ЦД поставлено на рівень державних завдань [3].

Сьогодні в усьому світі накопичені докази, що ефективний контроль діабету може звести до мінімуму розвиток багатьох пов'язаних з ним ускладнень. Висока частка ускладнень ЦД зумовлена порушеннями тканинного метаболізму з масштабним ушкодженням мікрокапілярного русла

органів, що призводить до формування мультиорганної патології, у тому числі неврологічних ускладнень ЦД: мікро- і макроангіопатій, енцефалопатій, дистальних невропатій, інсульту [4].

При ЦД дефіцит інсуліну призводить до порушень обміну вуглеводів, жирів і білків, провокує гіперглікемію, інсулінорезистентність і енергодефіцит, активацію синтезу активних форм кисню (АФК), вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів, тобто формує інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення на тлі зниження активності антиоксидантної системи (АОС) [5]. Це спричинює формування ендотеліальної дисфункції, активацію тромбоцитів і моноцитів, проліферацію гладком'язових волокон, у подальшому — розвиток діабетичних ангіопатій, формування гіпоксії/ішемії та постгіпоксичних ускладнень [6]. Отже, головним завданням ефективної терапії та профілактики неврологічних ускладнень ЦД є блокування взаємозумовлених ланок патогенезу — судинних, метаболічних і феномена оксидативного стресу, у зв'яз-

ку з чим значна увага приділяється пошуку ефективних нейропротекторів й антигіпоксантів з антиоксидантною дією [7].

Для АОС важливе значення має зворотна тіол-дисульфідна система (ТДС) — окисно-відновні реакції, під час яких тіолові групи легко окиснюються з утворенням, як правило, дисульфідних угруповань і знову регенерують при їх відновному розщепленні. Інтермедіати ТДС характеризуються транспортними властивостями щодо оксиду азоту (NO), тим самим підвищуючи його біодоступність, крім того, частина тіолів (глутатіон, цистеїн, метіонін) здатні значно обмежувати цитотоксичність надлишкових рівнів NO і його дериватів, збільшуючи шанс нейрону вижити при ішемії [8]. Таким чином, для вивчення особливостей антиоксидантної дії перспективних нейропротекторів й антигіпоксантів важливим є дослідження динаміки показників антиоксидантної ТДС.

Ефективною перспективною ланкою комплексної терапії постішемічних неврологічних ускладнень при ЦД 2 може стати застосування цитокінових препаратів інтерлейкіново-



го ряду. Цитокіни є трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі і при патології, які формують «цитокінову мережу» комунікативних сигналів між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин [9]. Так, інтерлейкін-2 (IL-2) бере участь у формуванні швидкої імунної відповіді організму (індукує проліферацію В-лімфоцитів, активує цитотоксичні Т-лімфоцити, стимулює природні кілери та ін.) й «цитокінового каскаду» шляхом стимулювання синтезу і секреції інших цитокінів [10]. У клінічній практиці рекомбінантний IL-2 (Ронколейкін) використовується для корекції вторинної імунної недостатності — у комплексній терапії сепсису різної етіології та інших гнійно-запальних захворювань, тяжких бактеріальних інфекцій та онкологічних процесів [11].

Мета дослідження — вивчення особливостей антиоксидантної дії цитокінового імунокоректора рекомбінантного інтерлейкіну-2 (Ронколейкін) в умовах експериментальної гіперглікемії, а саме вплив на параметри тіол-дисульфідної системи. Препаратом порівняння обрано Пірацетам і Тіоцетам — відомі цитопротектори метаболічної дії, які широко застосовуються при лікуванні різних захворювань у кардіології, неврології та клініці внутрішніх хвороб.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на 50 білих щурах лінії Вістар масою 250–300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію і були розподілені на п'ять груп по десять тварин у кожній. Перша група — інтактні тварини (контроль), друга — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, третя — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, яким вводили Пірацетам у дозі 500 мг/кг внутрішньом'язово 1 раз на добу (група ЦД + Пірацетам); чет-

верта — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, яким вводили Тіоцетам у дозі 500 мг/кг у тому ж режимі (група ЦД + Тіоцетам); п'ята — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, яким вводили Ронколейкін у дозі 0,01 мг/кг у тому ж режимі (група ЦД + Ронколейкін) [12]. Тваринам першої та другої груп протягом дослідження у відповідному об'ємі внутрішньом'язово вводили стерильний фізіологічний розчин. Експериментальний діабет моделювали за допомогою одноразового підшкірного введення водного розчину алоксану моногідрату (Sigma, США) у дозі 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, рН 4,5. Введення даної речовини здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води. З метою формування повного і стабільного діабету тварин тримали протягом 11 діб на стандартній дієті. Рівень глюкози в крові визначали на 11-ту добу після введення алоксану за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США). Для наступних досліджень були використані тільки тварини з підвищеним рівнем глюкози (> 11 ммоль/л). Після закінчення гострого періоду (18 днів) тварин виводили з експерименту під етаміналнатрієвим наркозом шляхом декапітації.

Матеріалом для біохімічних досліджень були фрагменти тканини головного мозку, що знаходяться в ділянці середньомозкової артерії, гомогенізовані в рідкому азоті. Цитозольну фракцію виділяли методом диференціального центрифугування (15 000 g) при температурі +4 °C на 0,15 М фосфатному буфері, рН 7,8. Безбілковий екстракт отримували додаванням точної кількості гомогенату тканини мозку в хлорну кислоту (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом. Для вивчен-

ня активності ТДС у гомогенаті головного мозку щурів визначали рівні відновлених і окиснених тіолів і глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР). Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично [13]. Концентрацію глутатіону окисненого та відновленого визначали флуориметрично [14], активність ферментів тіол-дисульфідної системи — ГП і ГР — спектрофотометрично [15].

Для поглибленого аналізу стану окремих ланок (ТДС) при постішемічних порушеннях у тканинах головного мозку щурів із ЦД було проведено вивчення додаткових параметрів АОС, а саме класичного тіол-дисульфідного коефіцієнта (ТДК) [16] і запропонованих нами оригінальних коефіцієнтів — відновного потенціалу ТДС (ВП) та індексу глутатінової системи (ІГС).

Ці показники обчислювали так:

1. Тіол-дисульфідний коефіцієнт

$$\text{ТДК} = \text{SH/SS},$$

де SH — вміст сумарних SH-груп; SS — вміст сумарних SS-груп у тканині головного мозку щурів із ЦД.

2. Відновний потенціал ТДС

$$\text{ВП} = \frac{\text{GSH} + \text{SH}}{\text{GSSG} + \text{SS}},$$

де GSH — показник відновлених форм глутатіону; GSSG — показник окиснених форм глутатіону; SH — вміст сумарних SH-груп; SS — вміст сумарних SS-груп у тканині головного мозку щурів із ЦД.

3. Індекс глутатінової системи

$$\text{ІГС} = \frac{\text{GSH} + 0,1 (\text{ГР} + \text{ГПП})}{\text{GSSG}},$$

де GSH — показник відновлених форм глутатіону; GSSG — показник окиснених форм глутатіону; ГР — активність глутатіонпероксидази; ГПП — активність глутатіонпероксидази в



тканині головного мозку щурів із ЦД.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програми "Statistica 6.0", порівняльний аналіз у групах — за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Для аналізу активності АОС визначають стан ферментативної та неферментативних ланок. До першої неферментативної ланки ТДС належать відновлені й окиснені форми глутатіону, до другої неферментативної ланки — відновлені (сульфгідрильні (SH-)) й окиснені (дисульфідні (SS-)) групи тіолів. Ферментативну ланку ТДС визначають за активністю ГП і ГР. У результаті проведених нами досліджень при формуванні алоксанового діабету було встановлено зміни тіол-дисульфідної рівноваги й окремих параметрів. Тіол-дисульфідний коефіцієнт є класичним і характеризує стан другої неферментативної ланки АОС — співвідношення концентрації відновлених і окиснених тіолів — та відображає буферну ємність неферментативної ланки АОС. Що більша вихідна величина ТДК, то вищий рівень резистентності організму. Цей коефіцієнт може служити інтегральним показником адаптивних можливостей організму або показником його неспецифічної резистентності (табл. 1).

Результати проведеного дослідження виявили зміни показника ТДК у головному мозку щурів на моделях ЦД. Так, у тварин з експериментальною гіперглікемією ТДК був знижений на 96 % ($p < 0,001$) щодо інтактних тварин, що відображає однакові зміни неферментативних ланок АОС при цереброваскулярних порушеннях.

На тлі експериментальної терапії Пірацетамом встановлено зростання ТДК відповід-

но в 1,4 разу ($p < 0,01$), але це становило 6 % від рівнів інтактних тварин. Введення Тіоцетаму тваринам з експериментальним ЦД значно впливало на показник ТДК — він підвищився практично в 1,8 разу (до 8 % від показників у інтактних тварин).

Курсове введення експериментальним тваринам Ронколейкіну привело до стабілізації стану першої неферментативної ланки АОС при цереброваскулярних порушеннях. На моделі ЦД показник ТДК збільшився у 7 разів ($p < 0,001$) щодо контрольних значень і досяг 70 % від рівнів інтактних щурів. Стабілізуючий вплив Ронколейкіну на показник ТДК у головному мозку щурів перевищує такий у Пірацетаму і Тіоцетаму відповідно у 5,0 та 3,9 разу ($p < 0,001$).

Запропонований нами показник відновного потенціалу ТДС (ВП) характеризує співвідношення концентрації відновлених форм глутатіону та тіолів до їх окиснених форм і дозволяє оцінити стан першої неферментативної ланки АОС. Глутатіон безпосередньо або за допомогою ферментативних реакцій ефективно захищає клітини від вільних радикалів та інших реактивних різновидів кисню, а також бере активну участь у формуванні депо ендogenous оксиду азоту NO. На нашу думку, ВП відображає стан системи клітинного глутатіону в сумі з тіольним компонентом і можливий дефіцит їх відновлених форм, який сприяє порушенням АОС і відіграє ключову роль при багатьох захворюваннях, включаючи хворобу Альцгеймера, інсульт, інфаркт міокарда, ЦД тощо.

Показник ВП у контрольній групі був знижений щодо інтактних тварин на 96 % ($p < 0,001$), що відображає зміни співвідношення концентрації відновлених форм глутатіону та тіолів до їх окиснених форм на користь останніх (табл. 2).

Таблиця 1

Вплив Ронколейкіну на значення тіол-дисульфідного коефіцієнта у тканинах головного мозку щурів із цукровим діабетом, $M \pm m$, $n=10$

Група тварин	ТДК
Інтактні тварини	6,92±0,55
Контроль — тварини з ЦД	0,30±0,03*
ЦД + Пірацетам	0,40±0,04*
ЦД + Тіоцетам	0,53±0,05* ^{кп}
ЦД + Ронколейкін	2,05±0,18* ^{кпт}

Примітка. У табл. 1–3 достовірні відмінності: * — $p < 0,05$ щодо інтактних тварин; ^к — $p < 0,05$ щодо групи контролю; ^п — $p < 0,05$ щодо групи Пірацетаму; ^т — $p < 0,05$ щодо Тіоцетаму; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Вплив Ронколейкіну на значення показника відновного потенціалу тіол-дисульфідної системи у тканинах головного мозку щурів із цукровим діабетом, $M \pm m$, $n=10$

Група тварин	ВП
Інтактні тварини	7,73±0,61
Контроль — тварини з ЦД	0,32±0,04*
ЦД + Пірацетам	0,43±0,03*
ЦД + Тіоцетам	0,56±0,05* ^{кп}
ЦД + Ронколейкін	2,37±0,27* ^{кпт}

На тлі експериментальної терапії Пірацетамом встановлено зростання ВП відповідно в 1,4 разу ($p < 0,01$), до 6 % від рівнів інтактних тварин. Введення Тіоцетаму тваринам з експериментальним ЦД значно впливало на показник ВП — він підвищився практично удвічі (до 8 % від показників інтактних щурів).

Курсове введення експериментальним тваринам Ронколейкіну привело до стабілізації стану першої неферментативної ланки АОС при цереброваскулярних порушеннях. На моделі ЦД значення ВП збільшилося в 7,5 рази ($p < 0,001$)



щодо контрольних показників і досягло відповідно 70 % від рівня інтактних щурів. Стабілізувальний вплив Ронколейкіну на показник ВП у головному мозку щурів перевищує такий у Пірацетаму і Тіоцетаму відповідно в 5,5 та 4,2 рази ($p < 0,001$).

Важливо зазначити, що зміни показника ВП, який враховує співвідношення як першої, так і другої неферментативної ланки АОС, на моделі ЦД практично збігалися зі змінами класичного ТДК, який враховує активність першої неферментативної ланки АОС. Таким чином, при формуванні постішемічних порушень тканин головного мозку щурів в умовах експериментальної гіперглікемії зміни першої та другої неферментативних ланок АОС збігаються.

Для більш ретельного вивчення зрушень АОС при постішемічних порушеннях проаналізовано зміни запропонованого нами ІГС, який характеризує сумарний стан неферментативної/ферментативної ланок глутатинової АДС — співвідношення концентрації відновлених форм глутатіону разом з показником ГП і ГПР до концентрації окиснених форм глутатіону. Відомо, що глутатіон бере участь у функціонуванні глутатіон-пероксидзалежної системи, яка відіграє важливу роль у підтриманні внутрішньоклітинного редокс-гомеостазу. На нашу думку, цей показник дозволяє оцінити саме інтегральну активність системи глутатіону та ферментів ТДС.

Показник ІГС у контрольній групі був знижений порівняно з даними у інтактних тварин на 94 % ($p < 0,001$), що відображає зміни активності системи глутатіону при формуванні гіпоксично-ішемічних змін тканин мозку при ЦД (табл. 3).

Введення Пірацетаму тваринам з експериментальним ЦД значно впливало на показник ІГС — він підвищився практично удвічі (до 10 % від

показників інтактних тварин). У групі тварин із ЦД, що отримували Тіоцетам, відзначається більш виражене збільшення величини показника ІГС, який на 158 % перевищує контрольні показники та досягає 15 % від рівня інтактних щурів.

Експериментальна терапія Ронколейкіном щурів з експериментальною гіперглікемією максимально стабілізує стан системи глутатіону в головному мозку й активність ферментів ТДС — ГР і ГПР, що підтверджується зростанням показника ІГС у 6,6 рази щодо контрольних показників, який досяг 40 % від рівня інтактних тварин. Це доводить, що Ронколейкін стабілізує функціональну активність ферментів ТДС, що приводить до стабілізації рівнів відновлених форм глутатіону на тлі зниження рівнів його окиснених форм у клітинах головного мозку щурів з експериментальною гіперглікемією.

Порівнюючи вплив досліджуваних препаратів на додаткові параметри ТДС, слід відзначити, що щодо показника ІГС динаміка змін менш виражена — у групі Ронколейкіну зростання показника ІГС перевищує показники групи Пірацетаму в 4,3 рази ($p < 0,001$), а показники в групі Тіоцетаму — у 2,6 рази ($p < 0,001$).

Достовірні відмінності вищевказаних показників, які були вивчені, не демонструють сту-

пінь цих відмінностей. Для розв'язання цього питання було використано нормований t-критерій (Генкін, Гублер, 1964) і середньоарифметичні групові значення t-критерію, що дозволило провести комплексну оцінку ступеня відхилення від нормативу окремих компонент показників стану тканин мозку при експериментальній гіперглікемії. З цією метою, крім параметрів ТДС, були проаналізовані також додаткові показники стану тканин мозку при експериментальній гіперглікемії, які характеризують енергетичний і вуглеводний обміни, відображають ступінь вираженості оксидативного стресу та стан системи оксиду азоту і його дериватів, морфофункціональний стан клітин головного мозку й активність процесів апоптозу. Системний аналіз коефіцієнтів ТДС — стандартного ТДК і запропонованих нами додаткових показників відновного потенціалу ТДС та ІГС свідчить, що найбільш значущими з них є ВП (враховує співвідношення як першої, так і другої неферментативної ланки АОС) та ІГС (характеризує сумарний стан неферментативної (ферментативної) ланок глутатинової АОС). Так, у тканинах мозку щурів із ЦД коефіцієнт ІГС ($t=16,78$) значно перевищує стандартний показник ТДК ($t=9,53$).

Висновки

1. Оригінальні коефіцієнти — відновний потенціал ТДС та індекс глутатинової системи ТДС — як системоутворювальні показники перевищують за значущістю стандартний показник ТДК і можуть використовуватися як ранні маркери формування постгіпоксичних змін при ЦД і порушень активності ТДС тканин головного мозку, а також для вивчення антиоксидантної активності потенційних нейропротекторів-антигіпоксантів.

2. Відзначено коригувальний вплив Пірацетаму, Тіоцетаму та Ронколейкіну на показ-

Таблиця 3

Вплив Ронколейкіну на значення показника індексу глутатинової системи в тканинах головного мозку щурів із цукровим діабетом, $M \pm m$, $n=10$

Група тварин	ІГС
Інтактні тварини	25,69±2,60
Контроль — тварини з ЦД	1,57±0,16*
ЦД + Пірацетам	2,40±0,24*
ЦД + Тіоцетам	4,04±0,29*кп
ЦД + Ронколейкін	10,35±±0,78*кпт



ники оригінальних коефіцієнтів ТДС — відновний потенціал та індекс глутатіонової системи.

3. На моделі алоксанового ЦД стабілізувальна активність Ронколейкіну щодо показників ТДК, ВП та ІГС перевищує Пірацетам і Тіоцетам. Це підтверджує антиоксидантну дію Ронколейкіну, а саме вплив на стан першої та другої неферментативної та ферментативної ланок ТДС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сковрцова В. И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В. И. Сковрцова, Л. В. Стаховская, Н. Ю. Айриян // Системные гипертензии : прил. к журн. Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 3–10.

2. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 193–203.

3. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. — 2010. — № 3 (48). — С. 6–13.

4. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton [et al.] // *Diabetes Care*. — 1993. — Vol. 16. — P. 434–444.

5. Беридзе М. З. Динамика азотзависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе, М. К. Мегрешвили, Р. П. Шакаршвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — № 13. — С. 58–62.

6. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет [и др.] // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 27–33.

7. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник [и др.]. — Донецк : Изд. Дом Заславский, 2009. — 261 с.

8. Тиол-дисульфидное равновесие — определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии

мозга (обзор литературы) / Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 3–11.

9. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб. : Фолиант, 2008. — 552 с.

10. Симбирцев А. С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.

11. Нейроиммунопатология : руководство / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров [и др.]. — М. : Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.

12. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. — К. : Авиценна, 2002. — 567 с.

13. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. — Минск, 2003. — 345 с.

14. Кулинский В. И. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко, В. В. Шпрах [и др.] // Бюллетень ВЧЦ СО РАМН. — 2005. — Т. 1 (39). — С. 63–65.

15. Асатиани В. С. Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. — М. : Наука, 1969. — 739 с.

16. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В. В. Соколовский. — СПб., 1996. — 30 с.

REFERENCES

1. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Systemye hipertensii: annex to the journal Consilium medicum* 2005; 7(1): 3–10.

2. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203.

3. Dedov I.I. Diabetes mellitus: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Sakharuyu diabet* 2010; 3 (48): 6–13.

4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for

men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.

5. Beridze M.Z., Megreshvili M.K., Shakarishvili R.R. Dynamics of azot-dependent oxidant stress in the acute phase of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (Annex "Stroke") 2005; 13: 58–62.

6. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. et al. Protecting and damaging effects of periodic hypoxia: the role of nitric oxide. *Vestnik RAMN* 2007; 2: 27–33.

7. Belenichev I.F., Chornyy V.I., Kolesnik Y.M. et al. Rational neuroprotection. Donetsk, Univ. Dom Zaslavsky, 2009. 261 p.

8. Kolesnik Yu.M., Chekman I.S., Belenichev I.F. et al. Thiол-disulfide balance — a determining factor resistance of neurons to nitrosating stress under brain ischemia (review). *Zhurnal NAMN Ukrainy* 2013; 19 (1): 3–11.

9. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg, Folio, 2008. 552 p.

10. Simbirtsev A.S. Cytokines: Classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 3 (2): 16–22.

11. Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V., Makarov S.V. et al. Neuroimmunopathology: a guide. Moscow, Publ. of the Institute of General Pathology and Pathophysiology, 2003, 438 p.

12. Preclinical studies of drugs: Guidelines. Stefanov A.V. (ed.). Kiev, Avitsenna, 2002. 567 p.

13. Kamyshnikov V.S. Clinical biochemical laboratory diagnostics. Minsk, 2003. 345 p.

14. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S., Shprakh V.V. et al. Study of glutathione and its metabolic enzymes in patients of advanced age groups with chronic cerebral ischemia. *Bulleten' VSNC SO RAMN* 2005; 1 (39): 63–65.

15. Asatiani V.S. Enzymatic methods of analysis. Moscow, Nauka, 1969. 739 p.

16. Sokolovsky V.V. Thiол-disulfide ratio of blood as an indicator of the state of nonspecific resistance of the organism. St. Petersburg, Folio, 1996, 30 p.

Надійшла 1.09.2014



М. М. Уманец¹, В. О. Науменко¹, В. О. Ульянов², В. С. Заводна¹

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ КРОЛИКА БЕЗПОСЕРЕДНЬО ПІСЛЯ ВПЛИВУ ВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРИЧНОГО СТРУМУ (МОДИФІКОВАНИЙ ГЕНЕРАТОР ЕК-300М1) ПОРІВНЯНО З ДІОДНОЮ ЛАЗЕРНОЮ КОАГУЛЯЦІЄЮ

¹ ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова
НАМН України», Одеса, Україна

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.723/.735:621.791.7-085.849.19-091.8-092.9

Н. Н. Уманец¹, В. А. Науменко¹, В. А. Ульянов², В. С. Заводна¹

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КРОЛИКА
НЕПОСРЕДСТВЕННО ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИСОКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО
ТОКА (МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ГЕНЕРАТОР ЕК-300М1) В СРАВНЕНИИ С ДИОДНОЙ ЛАЗЕР-
НОЙ КОАГУЛЯЦИЕЙ

¹ ГУ «Інститут глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Укра-
ины», Одесса, Украина,

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В результате экспериментального исследования, выполненного на 7 кроликах (14 глаз), уста-
новлено, что наиболее выраженным деструктивным действием на сетчатку и сосудистую оболоч-
ку обладает пороговая диодная эндолазерная коагуляция. Меньшее деструктивное действие от-
мечено при высокочастотной электросварке биологических тканей с напряжением 18–20 В. Наи-
более щадящее действие оказывает высокочастотная электросварка с напряжением 14–16 В.

Ключевые слова: высокочастотная электросварка биологических тканей, пороговая диод-
ная эндолазерная коагуляция, сетчатка, сосудистая оболочка, морфологические изменения.

UDC 617.723/.735:621.791.7-085.849.19-091.8-092.9

M. M. Umanets¹, V. O. Naumenko¹, V. O. Ulyanov², V. S. Zavodna¹

MORPHOLOGICAL CHANGES IN CHORIORETINAL COMPLEX OF RABBIT IMMEDIATELY
AFTER EXPOSURE OF HIGH FREQUENCY ELECTRIC CURRENT (MODIFIED GENERATOR
EC-300M1) COMPARED WITH DIODE LAZER COAGULATION

¹ Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine, Odessa, Ukraine,

² The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Harmful effects minimizing of some factors, including laser, electric current on the
eye tissues during various interventions is relevant area of ophthalmology. High frequency electric
welding of biological tissues (HEWBT) can be considered as an alternative method of retinopexy with
an ability to minimize the destructive effects of electric current on the retina and choroid.

Purpose. To investigate the chorioretinal complex morphological changes in rabbit immediately
after high-frequency electric current exposure (modified generator EC-300M1).

Materials and methods. 7 rabbits (14 eyes) were in experimental studies. Group I: animals applied for
welding applications on the retina using technology HEWBT with parameters: voltage — 14–16 V, current
— 0.1 A, exposure 1–2 s, frequency 66 kHz). Group II: welding applications with a voltage of 18–20 V.
Group III — chorioretinal burn formed using threshold diode endolazer coagulation. In the control group,
no intervention was performed. Animal's eyes were subjected by histological examination.

Results and discussion. Methods used physical effects on the retina differed in their severity
caused by destructive changes. The most pronounced characteristic of the destructive action has thresh-
old diode endolazer coagulation, which was accompanied by coagulation changes of all layers of the
retina and choroid reactive changes. Less destructive effect was observed after HEWBT with param-
eters of electric current: voltage — 18–20 V. It was set significant expansion and bundle of ganglion
cell layer and inner plexiform layer, due to the retina swelling and changes of intercellular substance.
Moderate coagulation changes were observed in inner and outer nuclear layers. There was destruc-
tion of the rods and cones layer. There were changes as vasodilatation and blood stasis in the choroid.
The most sparing effect of electric current was with voltage parameters 14–16 V. This effect was ac-
companied by swelling inner plexiform and ganglion cells layers of retina and moderate discomplexa-
tion in rods and cones layer. The changes in inner and outer nuclear layers were minimal and mani-
fest by minimal cytoarchitectonics violations, which can be explained by layers swelling. Reactions on
the part of choroid was not observed.



Conclusion. As a result of the pilot experimental study carried out on 7 rabbits (14 eyes), it was found that the most pronounced destructive effect on the retina and choroid has a threshold diode endolaser coagulation. Less destructive action has a HEWBT with a voltage of 18–20 V, and most sparing effect has a HEWBT with a voltage of 14–16 V.

Key words: high-frequency electric welding of biological tissues, the threshold diode endolaser coagulation, retina, choroid, morphological changes.

Вступ

Мінімізація шкідливого впливу деяких факторів, зокрема лазерного випромінювання, електричного струму, на тканини очного яблука під час різних втручань є актуальним напрямом офтальмології. Останнім часом усе частіше використовуються методи селективного впливу на структури сітківки, зокрема селективна лазерна коагуляція пігментного епітелію сітківки, режим субпорогового лазерного випромінювання Micropulse тощо [1]. Це дозволило істотно підвищити результати лікування хворих із макулярним набряком різного генезу [2–5]. Однак як бути у випадках, коли необхідно досягти міцного хоріоретинального сполучення, наприклад у хірургії регматогенного відшарування сітківки? Для цієї мети сьогодні використовуються лазерна коагуляція, кріоретинопексія і, іноді, діатермокоагуляція. Жоден із цих методів не можна назвати щадним щодо сітківки та судинної оболонки. Відомо, що для досягнення міцної хоріоретинальної спайки термічний вплив повинен призводити до опіку сітківки та хоріоїдеї з подальшим формуванням рубця [6; 7].

Високочастотне електрозварювання біологічних тканин (ВЕБТ) може розглядатися як альтернативний метод ретинопексії з можливістю мінімізації деструктивного впливу електричного струму на сітківку. У наших попередніх експериментальних роботах були встановлені оптимальні параметри електричного струму для проведення трансвітреальної ретинопексії [8; 9], однак гістоло-

гічні особливості хоріоретинального комплексу в ділянці дії високочастотного електрозварювання залишаються не вивченими.

Мета роботи — вивчити особливості морфологічних змін хоріоретинального комплексу кролика безпосередньо після впливу високочастотного електричного струму (модифікований генератор ЕК-300М1).

Матеріали та методи дослідження

Для експериментального дослідження було відібрано 7 кроликів (14 очей) породи шиншила, самців віком від 6 до 9 міс., масою 3–4 кг. Усі експериментальні тварини знаходилися в стандартних умовах віварію на однаковому раціоні харчування. Перед проведенням експерименту для виключення патології очного дна у тварин проводили офтальмоскопію в умовах медикаментозного мідріазу (10 % розчин мезатону).

Експериментальні тварини були розділені на чотири групи — три дослідних (по 2 кролики) і одна контрольна (1 кролик). Загальний наркоз тваринам дослідних груп виконували шляхом парентерального введення 10 % розчину тіопенталу натрію дозою 1 мл/кг. Після фіксації в спеціальному верстаті й обробки операційного поля з дотриманням усіх правил асептики й антисептики виконували ретробульбарну анестезію 2 мл 2 % розчину лідокаїну гідрохлориду. Мідріаз досягався шляхом інстиляцій у кон'юнктивальний мішок 10 % розчину мезатону. Після кругової кон'юнктивотомії по лімба виконували склеротомії на

10-й і 2-й годинах на правих і на 4-й і 8-й годинах на лівих очах для інтравітреальних інструментів. Для усунення рефракційних аберацій на рогівку кролика встановлювали плоску контактну лінзу.

Слід наголосити, що вітректомію досліджуваним тваринам не виконували.

Потім у першій дослідній групі (2 кролики, 4 ока) у вітреальну порожнину вводили освітлювач і монополярний зварювальний зонд. Другий електрод фіксували до блефаростата. Зварювальні аплікації (від 16 до 22) наносили трьома рядами концентрично навколо диска зорового нерва (ДЗН), відступивши 3–4 мм від його краю. Відстань між аплікаціями була не менше 1 мм. Використовували порогові параметри електричного струму для ВЕБТ сітківки з підлеглими тканинами, установлені в нашому попередньому дослідженні (напруга — 14–16 В, сила струму до 0,1 А, експозиція 1–2 с, частота 66 кГц) [8; 9].

У другій дослідній групі експериментальних тварин (2 кролики, 4 ока) також виконували ВЕБТ монополярним зондом. На відміну від першої групи тварин, ретинопексію здійснювали при рівні напруги 18–20 В. У решті методика операції та параметри електричного струму не відрізнялися від таких у першій групі.

У третій групі експериментальних тварин (2 кролики, 4 ока) хоріоретинальну спайку формували за допомогою ендоокулярного зонда лазерним випромінюванням з довжиною хвилі 810 нм ($E = 200\text{--}300$ мВт, $t = 250$ мс). Наносили 24–35 ла-



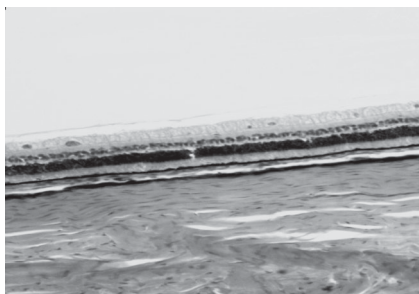


Рис. 1. Інтактна сітківка, судинна оболонка та склера кролика контрольної групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

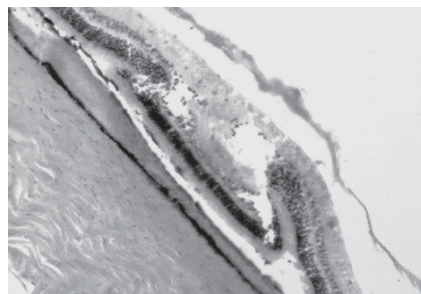


Рис. 2. Сітківка та судинна оболонка кролика. Діодна ендолазерна коагуляція. Осередок впливу. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

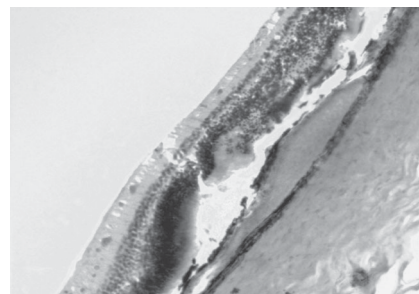


Рис. 3. Сітківка та судинна оболонка кролика. Діодна ендолазерна коагуляція. Межа осередку впливу та інтактної сітківки. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$

зерних аплікацій трьома рядами навколо ДЗН. Відстань між коагулятами була не менше 0,5 мм. Кролику в контрольній групі будь-яких втручань не виконували. Кроликів дослідних груп виводили з експерименту методом повітряної емболії протягом 1 год після експерименту з подальшою енуклеацією очних яблук. Ступінь змін у сітківці та судинній оболонці оцінювали порівняно з інтактними оболонками очного яблука кролика контрольної групи (рис. 1).

Видалене очне яблуко фіксували в рідині Карнуа за модифікованою нами методикою [10], заливали в «Гістомікс» (Biovitrum, Росія), готували постійні гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою [11]. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином [11], досліджували методом світлової мікроскопії на світловому мікроскопі «Carl Zeiss Axiostar plus», обладнаному системою відеоаналізу зображень «Видеотест-Мастер Морфологія» (ТОВ «Видеотест», Росія).

Спостереження, догляд, хірургічне втручання на тваринах, а також виведення їх з експерименту виконували відповідно до міжнародних правил щодо роботи з експериментальними тваринами (Гельсінська декларація з використання експериментальних тварин в експериментальних дослідженнях 1964–2000 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення

Порогова діодна ендолазерна коагуляція викликала деструктивні зміни сітківки та реактивні зміни в хоріоїдеї, які проявляються плазморагіями. У центрі впливу максимально ушкоджувалися шар гангліозних клітин, внутрішній сітчастий шар, внутрішній ядерний шар. Зводилися вони до коагуляційного некрозу, пікнотичної зміни ядер, порушення цитоархітекtonіки внутрішнього ядерного шару. У зовнішньому ядерному шарі відзначалися ділянки помірних коагуляційних змін, ядра нейронів були пікнотично змінені, в окремих ділянках не диференціювалися. Шар паличок і колбочок, а також зовнішній сітчастий шар гомогенні неструктуровані (рис. 2). На периферії осередку впливу, на межі з інтактною сітківкою, більшою мірою були ушкоджені зовнішні шари сітківки, переважно в зоні плазмо- і геморагій. Коагульованими виявилися шар паличок і колбочок і зовнішній сітчастий шар. При цьому мінімально ушкодженими були шар гангліозних клітин, внутрішній і зовнішній сітчасті шари (рис. 3).

Далі в роботі досліджували зміни хоріоретинального комплексу при впливі ВЕБТ за допомогою монополярного зонда параметрами електричного струму: напруга 14–16 і 18–

20 В, сила струму до 0,1 А, частота 66 кГц.

При впливі ВЕБТ за допомогою монополярного зонда параметрами електричного струму: напруга 14–16 В, сила струму до 0,1 А, частота 66 кГц — спостерігали набряк внутрішнього сітчастого і гангліонарного шарів, незначну дискмплексацію шару паличок і колбочок. При цьому зміни зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів були мінімальними і проявлялися незначними порушеннями цитоархітекtonіки, що можна пояснити набряком цих шарів. Реакції судинної оболонки на вплив не спостерігалося (рис. 4).

При впливі ВЕБТ за допомогою монополярного зонда параметрами електричного струму: напруга 18–20 В, сила струму до 0,1 А, частота 66 кГц — відзначалося порушення

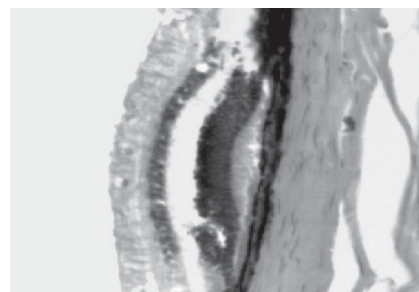


Рис. 4. Сітківка та судинна оболонка кролика. Високочастотне електрозварювання біологічних тканин: напруга 14–16 В, сила струму — до 0,1 А, частота 66 кГц. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$



структури всіх шарів сітківки. Спостерігали різке розширення і розволокнення шару гангліозних клітин і внутрішнього сітчастого шару. Відмічалися коагуляційні зміни у зовнішніх відділах внутрішнього сітчастого шару. При цьому зміни зовнішнього сітчастого і клітин внутрішнього ядерного шарів були мінімальними. Вплив ВЕБТ даними параметрами струму викликав деструкцію шару паличок і колбочок. Звертають на себе увагу зміни в зовнішньому ядерному шарі. Змінювалася архітектоніка шару, траплялися ділянки коагуляційних змін, подібні з такими при лазерному впливі, проте площа їх була незрівнянно меншою, ніж при лазерній коагуляції. Велика частина клітин зовнішнього ядерного шару без видимих змін. На відміну від попередньої групи, виявлені зміни у судинній оболонці, що проявлялися розширенням судин, повнокров'ям, але плазморагій або геморагій, як у випадку лазерної коагуляції, не спостерігали (рис. 5).

Отже, використані методи фізичного впливу на сітківку відрізнялися за вираженістю викликаних ними деструктивних змін. Найбільш вираженим деструктивним впливом характеризувалася порогова діодна ендолазерна коагуляція. Вплив високочастотного елек-

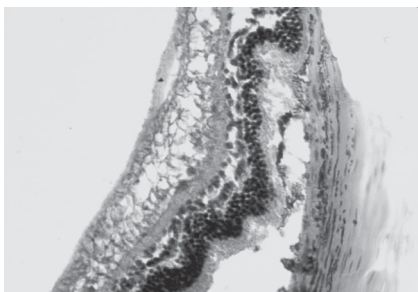


Рис. 5. Сітківка та судинна оболонка кролика. Високочастотне електрозварювання біологічних тканин: напруга 18–20 В, сила струму — до 0,1 А, частота 66 кГц. Забарвлення гематоксилін-еозин. $\times 200$

тричного струму за допомогою монополярного зонда параметрами: напруга 18–20 В, сила струму до 0,1 А, частота 66 кГц — мав меншу деструктивну дію. І найбільш щадна дія спостерігалася при впливі високочастотного електричного струму за допомогою монополярного зонда параметрами: напруга 14–16 В, сила струму до 0,1 А, частота 66 кГц.

Слід зазначити, що ступінь деструктивних змін у сітківці при лазерному впливі не дозволяє очікувати повного відновлення структури сітківки. Навпаки, зміни, викликані впливом високочастотного електричного струму напругою 18–20 В, більш щадні. Збереження структури зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів, зовнішнього сітчастого шару дають підставу сподіватися на відновлення сітківки більшою мірою, ніж при лазерному впливі. Звертає на себе увагу деяке потовщення сітківки при впливі ВЕБТ, яке, залежно від напруги, супроводжується або не супроводжується розволокненням внутрішнього сітчастого шару і шару гангліозних клітин при збереженні ядерних. На нашу думку, це може бути пов'язано з набряком сітківки, зміною стану міжклітинної речовини. Можливо, саме у цьому полягає терапевтичний ефект високочастотного електрозварювання біологічних тканин, спрямований на збереження зв'язку сітківки з підлеглою судинною оболонкою. Ексудат, що містить певну кількість білків, розповсюджуючись між клітинами і волокнами, може служити своєрідним цементуючим матеріалом. Можливість розповсюдження білкового ексудату при патологічних процесах уздовж шарів сітківки описана ще В. Н. Архангельським (1960) [12]. При цьому зміни колоїдного стану міжклітинної речовини можуть бути досить стійкими і три-

валими, візуально призводячи до офтальмоскопічної картини помутніння сітківки. Високочастотне електрозварювання біологічних тканин і порогова діодна ендолазерна коагуляція, імовірно, мають принципово різні механізми формування хоріоретинального з'єднання. У разі лазерної коагуляції — це коагуляційна деструкція сітківки з подальшим формуванням сполучнотканинного рубця. У разі ВЕБТ — просочування сітківки ексудатом, що, можливо, зміцнює з'єднання шарів усередині сітківки і сітківки з підлеглими тканинами при збереженні цілісності компонентів судинної оболонки.

Висновок

Використані методи фізичного впливу на сітківку відрізнялися ступенем викликаних ними деструктивних змін. Найбільш виражена деструктивна дія характерна для порогової діодної ендолазерної коагуляції, яка супроводжувалася коагуляційними змінами всіх шарів сітківки і реактивними змінами судинної оболонки (плазморагії). Меншу деструктивну дію справляв вплив ВЕБТ такими параметрами електричного струму: напруга 18–20 В, сила струму — до 0,1 А, частота 66 кГц. Спостерігалася різке розширення та розволокнення шару гангліозних клітин і внутрішнього сітчастого шару, що пов'язано з набряком сітківки, зміною стану міжклітинної речовини. Явища помірних коагуляційних змін виявлені як у внутрішньому, так і в зовнішньому ядерному шарах. Відзначалася деструкція шару паличок і колбочок. Виявлено зміни в судинній оболонці, що проявлялися розширенням судин та їх повнокров'ям. Найбільш щадну дію справляв високочастотний електричний струм такими параметрами: напруга 14–16 В, сила струму



до 0,1 А, частота 66 кГц. Вплив супроводжувався набряком внутрішнього сітчастого і гангліонарного шарів сітківки, незначною дискомплексацією шару паличок і колбочок. При цьому зміни зовнішнього і внутрішнього ядерних шарів були мінімальними і проявлялися незначними порушеннями цитоархітекτονіки, що можна пояснити набряком цих шарів. Реакції судинної оболонки на вплив не спостерігалось.

Перспективи подальших досліджень. На підставі отриманих даних планується розробити методи ретинопексії з використанням технології високочастотного електрозварювання біологічних тканин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mainster M. A. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques / M. A. Mainster // *Sem. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 200–209.
2. *Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema* / J. Figueira, J. Khan, S. Nunes [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2009. – N 93. – P. 1341–1344.
3. Takatsuna Y. Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema / Y. Takatsuna, S. Yamamoto, Y. Nakamura // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2011. – N 55. – P. 365–369.
4. Пасєчнікова Н. В. Селективна лазерна коагуляція пігментного епітелію сітківки при лікуванні діабетичної макулопатії / Н. В. Пасєчнікова, В. О. Науменко // *Офтальмологічний журнал.* – 2003. – № 2. – С. 42–46.
5. Пасєчнікова Н. В. Методика селективної лазерної коагуляції пігментного епітелію сітківки при лікуванні діабетичної макулопатії / Н. В. Пасєчнікова, В. О. Науменко, О. В. Зборовська // *Український медичний альманах.* – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 117–119.
6. *The chorioretinal adhesion* / H. Lincoff, P. O'Connor, D. Bloch [et al.]. – *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* – 1970. – Vol. 74. – P. 98–107.

7. Smiddy W. E. Histopathologic results of retinal diode laser photocoagulation in rabbit eyes / W. E. Smiddy, E. Hernandez // *Arch. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 110. – P. 693–698.

8. Уманець М. М. Порівняння міцності хоріоретинального з'єднання в динаміці після впливу різних режимів високочастотного електрозварювання біологічних тканин та ендолазерної коагуляції (810 нм) / М. М. Уманець // *Офтальмологічний журнал.* – 2012. – № 6. – С. 92–96.

9. *Високочастотне електрозварювання тканин заднього відділу очного яблука (модифікований генератор ЕК-300М1) з використанням оригінального моно- та біполярного інструментарію* / Н. В. Пасєчнікова, М. М. Уманець, О. В. Артемов, В. А. Васильченко // *Офтальмологічний журнал.* – 2012. – № 2. – С. 45–49.

10. Уманець М. М. Модифікація способу фіксації тканин очного яблука для гістологічних досліджень / М. М. Уманець, В. О. Ульянов // *Одеський медичний журнал.* – 2012. – № 3. – С. 27–30.

11. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

12. *Архангельский В. Н. Морфологические основы офтальмоскопической диагностики* / В. Н. Архангельский. – М. : Медгиз, 1960. – 175 с.

REFERENCES

1. Mainster M.A. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques. *Sem. Ophthalmol.* 1999; 14: 200-209.
2. Figueira J., Khan J., Nunes S., Sivaprasad S., Rosa A., de Abreu J.F., Cunha-Vaz J.G., Chong N.V. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (10): 1341-1344.
3. Takatsuna Y., Yamamoto S., Nakamura Y. Long-term therapeutic efficacy of the subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2011; 55: 365-369.
4. Pasyechnikova N.V., Naumenko V.O. Selective laser photocoagulation of retinal pigment epithelium in the treatment of diabetic maculopathy. *Oftalmologichnyi zhurnal* 2003; 2: 42-46.
5. Pasyechnikova N.V., Naumenko V.O., Zborovs'ka O.V. Technique of selective laser photocoagulation of retinal pigment epithelium in the treatment of

diabetic maculopathy. *Ukrayinskyi medychnyi almanakh* 2003; 6 (3): 117-119.

6. Lincoff H., O'Connor P., Bloch D. et al. The chorioretinal adhesion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1970; 74: 98-107.

7. Smiddy W.E., Hernandez E. Histopathologic results of retinal diode laser photocoagulation in rabbit eyes. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 110: 693-698.

8. Umanets M.M. Comparing the strength of chorioretinal adhesion after exposure of different modes of high-frequency electric welding of biological tissue and endolazer coagulation (810 nm). *Oftalmologichnyi zhurnal* 2012; 6: 92-96.

9. Pasyechnikova N.V., Umanets M.M., Artemov O.V., Vasilchenko V.A. High frequency electric welding of the posterior segment of the eyeball (modified generator EK-300M1) using the original mono- and bipolar instruments. *Oftalmologichnyi zhurnal* 2012; 2: 45-49.

10. Umanets M.M., Ulyanov V.O. Modification of the eyeball tissue fixation mode for histological studies. *Odes'kyu medychnyi zhurnal* 2012; 3 (131): 27-30.

11. Sarkisov D.S., Perov Yu.L. Microscopic technique. Moscow, Medicine, 1996. 544 p.

12. Arkhangelskiy V.N. Morphological bases of ophthalmoscopic diagnostics. Moscow, Medgiz, 1960. 175 p.

Надійшла 3.09.2014



Р. О. Щербина, Є. В. Капелянович, Є. С. Пругло,
О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

ДОСЛІДЖЕННЯ АКТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-R-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛУ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 547.792'367'211.024:615.27

Р. А. Щербина, Е. В. Капелянович, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш
ИССЛЕДОВАНИЯ АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-R-3-(МОРФО-
ЛИНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛА

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Были проведены фармакологические исследования новых производных 1,2,4-триазола с целью выявления их актопротекторных свойств. Для изучения актопротекторного действия и исследования влияния синтезированных веществ на уменьшение утомляемости организма подопытных животных, а также увеличения КПД физической работы была выбрана модель «принудительного плавания». В результате исследований выявлено, что соединение ПКР-131 (2-((3-(морфолинометилен)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-5-илтио)уксусная кислота имеет тенденцию к превосходству по силе действия препарата сравнения рибоксина. Полученные результаты позволили установить некоторые зависимости связи «структура-действие».

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, актопротекторное действие, утомляемость.

UDC 547.792'367'211.024:615.27

R. O. Shcherbyna, Ye. V. Kapelyanovych, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysn
THE STUDING OF ACTOPROTECTIVE ACTION OF 4-R-3-(MORPHOLINOMETHYLENE)-1,2,4-
TRIAZOLE-5-THIOLE DERIVATIVES

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Excessive physical and neuro-psychological overload causing changes in physiological and mental condition of the employee, which lead to the development of fatigue and overwork. Exhaustion is a combination of stable unfavorable for workers health functional changes in the body, which significantly reduce productivity and can cause injury in the workplace. Thus, the search for new biologically active compounds with a strong actoprotective properties are important for modern medicine.

The purpose of our studies was to investigate the actoprotective properties of some derivatives of 4-R-3-(morpholinomethylene)-1,2,4-triazole-5-thiole and detection of some regularities according to pharmacological activity and the chemical structure of synthesized compounds.

For studying the actoprotective effect of new derivatives of 1,2,4-triazole, and determine the resistance effect of experimental animals to extreme conditions the "forced swimming model" was used. In accordance with the methodology the Inosin (Riboxin) was used as the reference drug.

As a result of the research it was found that two compounds (PKR-127 and PKR-131) demonstrated tendency to actoprotective activity, with strength which exceeded referent drug. Some regularities of the influence structure of tested substances for the pharmacological activity were established, and they can be useful in future for searching highly effective actoprotective drugs.

Key words: derivatives of 1,2,4-triazole, actoprotective action, fatigue.

Надмірні фізичні та нервово-психічні перевантаження зумовлюють зміни у фізіологічному та психічному станах працівника, призводять до розвитку втоми та перевтоми [3; 6]. Втома — це сукупність тимчасових змін у фізіологічному і психологічному стані людини, які з'являються внаслідок напруженої чи тривалої праці та призводять до погіршення її кількісних і якісних показників, нещасних випадків. Втома буває загальною, локальною, розумовою, зоровою, м'язовою тощо. Оскільки організм — єди-

не ціле, то межа між цими видами втоми умовна і нечітка [2; 9].

Залежно від характеру вихідного функціонального стану людини втома може досягати різної глибини, переходити у хронічну втому або перевтому. Перевтома — це сукупність стійких несприятливих для здоров'я працівників функціональних зрушень в організмі, які виникають унаслідок накопичення втоми [6].

Немає нічого незвичного в тому, що наприкінці робочого дня або тижня людина відчу-

ває втому. Тривала праця природно вичерпує енергетичні ресурси організму, причому знижується і фізична, і розумова працездатність [9]. Даний ефект особливо помітний у разі стресових ситуацій і потенціюється небажаним явищем переохолодження чи перегріву організму. Відомо [2], що основними постачальниками енергії в організмі людини є глюкоза та глікоген. Більш економно використовувати енергетичні запаси організму допомагає 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (Бемітил®) — пре-



парат з ряду актопротекторів [7]. У свою чергу, актопротектори — це група синтетичних препаратів метаболічного невиснажувального типу дії, які запобігають втомленості, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії фізичної роботи без збільшення споживання кисню та теплопродукції [1; 7]. Додатково актопротектори можуть чинити антигіпоксичну (підвищують опір тканин до гіпоксії), антиішемічну, ноотропну (покрощують пам'ять), антиоксидантну (зменшують утворення гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів та ін.), репаративну, непряму анаболічну (підвищують синтез протеїнів, вміст глікогену у м'язах, печінці та міокарді), імуностимулювальну дію [1]. Також актопротектори зменшують швидкість робочого розпаду білків, жирів і вуглеводів. Водночас вони збільшують швидкість синтезу білків (короткої життєдіяльності) у печінці, які відповідають за швидку адаптацію організму. Отже, актопротектори — це сполуки з економізуювальною дією, оскільки сприяють виконанню певного обсягу роботи з мінімальними витратами енергії [2; 7].

Подібного ефекту можна досягти також і за допомогою стимуляторів, засобів тонізуючої дії. Останні здатні активізувати захисні сили організму, тим самим підвищуючи резистентність до екстремальних агентів. Проте під впливом актопротекторів відбувається підсилення синтезу білків, активуються антиоксидантні системи [2; 3].

Рибоксин (інозин) можна розглядати як попередник АТФ, який проявляє анаболічну дію, активізує метаболізм міокарда, підвищує активність низки ферментів циклу Кребса, стимулює синтез нуклеотидів і за хімічною структурою є подібним до сполук, що вивчаються, — нітрогеновмісних гетероциклів [1; 2].

Отже, пошук нових біологічно активних сполук з вираженими актопротекторними властивостями є насущним для сучасної медицини.

Метою нашої роботи був фармакологічний скринінг потенційних актопротекторів серед синтезованих похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу та виявлення можливих залежностей фармакологічної активності від хімічної структури досліджуваних похідних.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження є нові похідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу (табл. 1). Дані сполуки були синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. О. І. Панаценка і проф. Є. Г. Книша.

Дослідження виконані на статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 107–246 г. Щури отримані з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології» НАМН України. Тварин утримували на стандартному раціоні харчу-

вання, при природному світловому режимі «день-ніч».

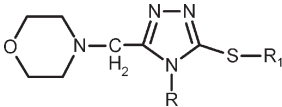
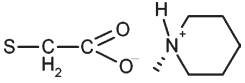
Дослідних тварин розподілили на контрольну групу (тваринам вводили фізіологічний розчин), референс-групу (еталон порівняння — Inosinum (Рибоксин Дарниця®)) та дослідні групи (тваринам вводили досліджувані сполуки). Кожна синтезована сполука досліджувалася на групі з сімох щурів (n=7).

Актопротекторну активність нових похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу вивчали за допомогою методу «примусового занурення» дослідних тварин у воду з навантаженням 10 % від маси тіла тварини [3; 4]. Тягар закріплювали біля основи хвоста щура, а піддослідна тварина плавала до повного виснаження, яке фіксувалося після 10-секундного занурення під воду. Щурів занурювали поодиноці у посудину великого розміру, у якій висота шару води становила не менше 60 см, а температура води — 25–27 °С.

Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння — рибоксин вводили внутрішньочеревинно за 20 хв до початку занурення дозою 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в се-

Таблиця 1

Похідні 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу

Формула речовини	Шифр	Формула (R)	Формула (R ₁)
	ПКР-125	-CH ₃	-SH
	ПКР-127	-C ₂ H ₅	-SH
	ПКР-123	-C ₆ H ₅	-SH
	ПКР-150	-H	-SCH ₂ COOH
	ПКР-132	-CH ₃	-SCH ₂ COOH
	ПКР-128	-C ₂ H ₅	-SCH ₂ COOH
	ПКР-131	-C ₆ H ₅	-SCH ₂ COOH
	ПКР-136	-C ₆ H ₅	-SCH ₂ COONa
	ПКР-135	-C ₆ H ₅	-SCH ₂ COOK
	ПКР-139	-C ₆ H ₅	-SCH ₂ COONH ₄
	ПКР-134	-C ₆ H ₅	



**Результати актопротекторної активності похідних
4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу
в експерименті на щурах**

Шифр/сполука	Середня тривалість примусового плавання щурів, с, $M \pm m$	p	Актопротекторна активність, %
Контроль (фізіологічний розчин)	240,29±12,73	—	—
Рибоксин	296,00±9,70	0,01	23,19
Контроль (фізіологічний розчин)	168,43±36,10	—	—
ПКР-125	205,29±14,33	0,11	21,88
ПКР-131	225,14±46,47	0,08	33,67
ПКР-132	151,57±18,02	0,09	-10,01
ПКР-123	166,29±24,85	0,09	-1,27
Контроль (фізіологічний розчин)	237,57±34,10	—	—
ПКР-127	222,00±14,89	0,12	31,81
ПКР-139	212,57±14,70	0,17	16,07
ПКР-134	188,14±6,96	0,27	3,21
ПР-150	194,43±42,56	0,08	-18,16
ПКР-136	183,14±17,26	0,13	-22,91
ПКР-128	182,29±12,72	0,14	-23,27
ПКР-135	140,86±25,00	0,12	-40,71

кундах. Також для порівняння використовували контрольну групу тварин, яким внутрішньочеревино за 20 хв до зачурення вводили фізіологічний розчин.

Результати досліджень опрацьовані статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, програми Microsoft Office Excel (офісний пакет програми Microsoft Office 2010®) та STATISTICA® v 10.0 (Statsoft) [5; 8]. Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експериментів установлювали за допомогою t-критерію Стюдента. Використовували три рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення

Внаслідок проведених скринінгових досліджень було з'ясовано, що дві досліджувані сполуки ПКР-127 (4-етил-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіол) та ПКР-131 (2-((3-(морфолінометилен)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтію)оцтова кислота)) проявляли тенденцію до актопротекторної активності, сила дії яких перевищувала препарат порівняння рибоксин на 8,62 % ($p > 0,05$) та 10,48 % ($p > 0,05$) щодо контролю (табл. 2). Сполуки ПКР-125 і ПКР-139 також виявляли схильність до актопротекторної активності, яка за силою дії наближалася до препарату порівняння. Усі інші сполуки (див. табл. 1) у тому чи іншому ступені проявляли тенденцію до зменшення захисних сил організму дослідних тварин в екстремальних умовах (див. табл. 2).

Під час досліджень було встановлено деякі закономірності зв'язку «структура-дія». Так, у молекулі 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу

заміна метилового (ПКР-125) радикалу етиловим (ПКР-127) підвищує схильність до актопротекторної активності майже на 10 % (див. табл. 2), а подальший перехід до фенілового замісника при N_4 атомі нітрогену 1,2,4-тріазолового ядра (ПКР-123), навпаки, знижує витривалість піддослідних тварин до рівня 1,27 % ($p > 0,05$). Проте наявність фенілового замісника в молекулах 2-((3-(морфолінометилен)-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтію)оцтових кислот (ПКР-131) значно підвищує тенденцію до стійкості піддослідних тварин щодо екстремальних умов до рівня 33,67 % ($p > 0,05$). Подальший перехід до солей 2-((3-(морфолінометилен)-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтію)оцтових кислот (ПКР-136, 135, 139, 134), на жаль, супроводжується зниженням актопротекторної активності. Варто відмітити лише амонійну сіль 2-((3-(морфолінометилен)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтію)оцтової кислоти

(ПКР-139), яка в умовах експерименту підвищує витривалість щурів до рівня 16,07 % ($p > 0,05$; див. табл. 2).

Висновки

1. Під час експерименту встановлено, що найбільш виражену схильність до актопротекторної активності проявляє сполука 2-((3-(морфолінометилен)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-5-ілтію)оцтова кислота, яка перевищує препарат порівняння рибоксин на 10,48 %.

2. Серед 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолів сполука ПКР-127 проявляє тенденцію до перевищення (31,81 %), а речовина ПКР-125 (21,88 %) наближається за силою дії до препарату порівняння рибоксину.

3. Заміна метилового (ПКР-125) радикалу на етиловий (ПКР-127) приводить до збільшення актопротекторної активності на 10 %, проте подальший перехід до фенілового замісника при N_4 атомі нітрогену



1,2,4-тріазолового ядра (ПКР-123), навпаки, знижує витривалість піддослідних тварин до рівня 1,27 %.

4. Подальший перехід до солей 2-((3-(морфолінометил)-4-*R*-4*N*-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтових кислот не супроводжується підвищенням актопротекторної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Brenner G. M. *Pharmacology* / G. M. Brenner, C. W. Stevens. – 1st ed. – Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2012. – 528 p.
2. Jeon K. W. *International Review of Cell and Molecular Biology* / K. W. Jeon. – 1st ed. Oxford : Academic, 2012. – 328 p.
3. *Фармакологическая коррекция утомления* / Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації* / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

5. Ивантер Э. В. Введение в количественную биологию / Э. В. Ивантер, А. В. Коросов. – Петрозаводск : Изд-во ПетрГУ, 2011. – 302 с.

6. Крушельницька Я. В. *Фізіологія і психологія праці* / Я. В. Крушельницька. – К. : КНЕУ, 2003. – 367 с.

7. *Машковский М. Д. Лекарственные средства* / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Изд-во Новая Волна», 2014. – 1216 с.

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

9. Солдатов О. В. *Валеология* / О. В. Солдатов. – Х. : Українська інженерно-педагогічна академія, 2012. – 155 с.

REFERENCES

1. Brenner G., Stevens C. *Pharmacology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012. 528 p.
2. Jeon K. *International review of cell and molecular biology*. 1st ed. Oxford: Academic, 2012. 328 p.

3. Bobkov Yu.H., Vinogradov V.I., Katkov V.F., Losev S.S., Smirnov A.V. *Farmakologicheskaja korrektsiia utomleniia* [Pharmacological correction of fatigue]. Moskov, Medecina, 1984. 208 p.

4. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kiev, Avicenna, 2001. 528 p.

5. Ivanter E.V. *Vvedenie v kolichestvennuyu biologiyu* [Introduction to quantitative biology]. Petrozavodsk, PetrHU, 2011. 302 p.

6. Krushelnitska Ya.V. *Fiziologiya i psikhologiya pratsi* [Physiology and psychology of work]. Kyiv, KNEU, 2003. 367 p.

7. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennye sredstva* [The drugs]. The 16th edit. Moscow, Novaia Volna, 2014. 1216 p.

8. Rebrova O.Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of software package STATISTICA]. Moskov, MediaSfera, 2002. 312 p.

9. Soldatov A.V. *Valeologiya* [Valeology]. Kharkiv, Ukr. inzh. acad., 2012. 155 p.

Надійшла 18.09.2014

УДК 599.323.4:616.127:577.15

І. Ф. Бленічев, Л. І. Кучеренко, О. О. Нагорна¹,
Ю. А. Волчик, І. А. Мазур, Н. В. Парнюк

МЕТАБОЛІТОТРОПНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО АНТИАНГІНАЛЬНОГО Й АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТУ «ГІПЕРТРИЛ» В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

НВО «Фарматрон»,

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 599.323.4:616.127:577.15

И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Е. А. Нагорная¹, Ю. А. Волчик, И. А. Мазур, Н. В. Парнюк
МЕТАБОЛИТОТРОПНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО
АНТИАНГИНАЛЬНОГО И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА «ГИПЕРТРИЛ» В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

НПО «Фарматрон», Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина,

¹ Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Новый оригинальный препарат (производное 4-амино-1,2,4-триазола) Гипертрил при внутривенном введении белым беспородным крысам (2,5 мг/кг) проявляет более выраженные, чем у метопролола (10 мг/кг), кардиопротективные свойства на окклюзионной и изадрин-питуитриновой моделях инфаркта миокарда. Достоверное кардиопротективное действие у Гипертрила проявляется через 15 мин после введения, а у метопролола — через 60 мин. Важным аспектом кардиопротективного действия Гипертрила является улучшение энергообеспечения миокарда за счет активации компенсаторных цитозольно-митохондриальных шунтов энергии.

Ключевые слова: ишемия миокарда, производные 4-амино-1,2,4-триазола, Гипертрил, энергетический обмен.



I. F. Belenichev, L. I. Kucherenko, O. O. Nagorna¹, Yu. A. Volchik, I. A. Mazur, N. V. Parnyuk
**METABOLITE TROPIC MECHANISMS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF NEW ANTIANGINAL
 AND ANTIHYPERTENSIVE DRUG "HYPERTRIL" IN EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF MYOCARDIUM**

SPC "Parmatron", Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine,

¹ Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

This investigation is devoted to the study of metabolite tropic mechanisms of cardioprotective activity of new original antianginal and antihypertensive drug Hypertril, derivative of 4-amino-1,2,4-triazole. Parenteral introduction of Hypertril in 2.5 mg/kg dose shows pronounced cardioprotective and antiischemic effect on occlusive and izadrine-pituitrin models of myocardial infarction. As opposed to Metoprolol, Hypertril shows significant cardioprotective effect by 45 minutes earlier in acute myocardial ischemia. Hypertril inhibits mitochondrial pore opening and increase of charge of inner membrane of cardiomyocytes mitochondria, it increases the level of ATP and ADP against the background of growing malate and pyruvate levels, activity of NAD-malate dehydrogenase and decrease of lactate in myocardium. Important features of cardioprotective effect of Hypertril are decrease of mitochondrial dysfunction manifestations in myocardial ischemia and increase of myocardium energy-supply by activation of compensatory cytosolic-mitochondrial energy pathway. All above-said is considered to be experimental justification of further study of potential preparation Hypertril with the aim of clinical application as antianginal drug.

Key words: ischemia of myocardium, derivatives of 4-amino-1,2,4-triazole, Hypertril, energy metabolism.

Початок нинішнього тисячоліття ознаменувався значним поширенням серцево-судинних захворювань, що посіли 2-ге–3-тє місце в структурі смертності промислово розвинених країн [1; 2]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, важливими компонентами комплексної терапії ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності є діуретики, інгібітори АПФ і β-адреноблокатори [2; 8]. Найбільш доцільним вважається застосування при інфаркті міокарда (ІМ) β₁-адреноблокаторів (метопролол, небіволл, атенолол), які на 23–36 % знижують смертність, обмежують зону некрозу, частоту виникнення аритмій [8; 10]. Проте ці препарати ефективні не при всіх формах інфаркту і мають низку побічних реакцій. Вищевикладене є обґрунтуванням для створення принципово нових препаратів для лікування ІМ. Співробітниками НВО «Фарматрон» був розроблений підхід до створення нових антиангінальних препаратів і синтезована сполука — похідне 4-аміно-1,2,4-тріазолу під шифром «МТ», надалі — Гіпертрил, яке має NO-міметичну, β₁-адреноблокуючу, антигіпертензивну, протиішемічну дію [3; 5–7].

Мета цієї роботи — вивчення метаболітотропних механізмів кардіопротективної дії Гіпертрилу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 100 білих безпородних щурах-самцях масою 160–180 г, отриманих з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». Усі експериментальні процедури й оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях». У роботі використовувалися дві моделі ішемії міокарда — оклюзійна [4] і коронарогенно-метаболічна [4]. Оклюзію низхідної коронарної артерії проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом накладення шовкової лігатури. Досліджувані препарати вводили внутрішньочеревинно за 30 хв до накладення лігатури: Гіпертрил дозою 2,5 мг/кг, метопролол — 10 мг/кг. В експериментальних тварин брали венозну кров через 15, 30, 60 і 120 хв. У сироватці крові визначали активність кардіоспецифічного ізоензиму МВ-КФК. Інфаркт міокарда моделювали введенням ізадрину і пітуїтрину за схемою: пітуїтрин — 0,5 ОД/кг внутрішньочеревинно, через 20 хв ізадрин — 100 мг/кг підшкірно, через 6 год ін'єкцію ізадрину повторювали і через 24 год вводили обидва агенти в тих же дозах [4].

У роботі використовували пітуїтрин (АВ "Endokrininiai", Литва) й ізадрин (SIGMA-AL-

DRICH, США). Досліджувані препарати вводили триразово протягом доби, внутрішньочеревинно через 30 хв після кожної ін'єкції ізадрину: Гіпертрил дозою 2,5 мг/кг, метопролол — 10 мг/кг. У роботі використовували: Гіпертрил — 0,5 % розчин для ін'єкцій (НВО «Фарматрон») і метопролол — 1 % розчин для ін'єкцій в ампулах (Astra Zeneca UK Ltd., Швеція).

У кожній групі було по 15 тварин. В усіх тварин реєстрували ЕКГ на аналізаторі CardioCom-2000plus (ХАІ-медика, Україна). Наважку серця гомогенізували в 0,15 М КСІ при +4 °С і на центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли мітохондріальну фракцію (0,8–1,0 мг білка/мл) [9]. Стан енергетичного обміну визначали загальноприйнятими методами за рівнями АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату, малату, активності НАД-залежної малатдегідрогенази (НАД-МДГ) і сукцинатдегідрогенази (СДГ) [9].

Процес відкриття мітохондріальних пор вивчали спектрофотометрично при 540 нм [9]. Активність МВ-КФК визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова — Смирнова (D) і Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W). Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми "Statistica for Windows 6.1" (StatSoft Inc.,



№ АХХ R712D833214SAN5), а також "SPSS 16.0", "Microsoft Excel 2003". Групи порівнювали за допомогою критерію Mann–Whitney.

Результати дослідження та їх обговорення

При коронарооклюзії виникає гостра ішемія, відбуваються загибель кардіоцитів і вихід у сироватку крові МВ-КФК, про що свідчить підвищення його активності на 25, 55, 80 і 175 % відповідно на 15, 30, 60, 120-й хвилині після накладення лігатури (табл. 1). Попереднє введення тваринам Гіпертрилу реєструвалася на 15-й хвилині після оклюзії, з максимальним проявом ефекту на 120-й хвилині спостереження. Метопролол проявляв достовірний кардіопротективний ефект на 60-й хвилині ішемії міокарда.

Проведені біохімічні дослідження виявили в групі тварин з коронарогенно-метаболическою моделлю ІМ виражені метаболическі розлади в міокарді. Так, моделювання ІМ призвело до зниження в міокарді рівня АТФ — у цитозолі на 42,8 % і в мітохондріях — на 50 %, а також до зменшення АДФ на 14,6 і на 45,7 % — у відповідних фракціях гомогенату серця на тлі підвищення рівня М. Нашими дослідженнями встановлена значна активація анаеробного гліколізу в ішемізованому міокарді, про що свідчило нагромадження лактату у цитозольній фракції тканини міокарда експериментальних тварин на 80,3 і на 58,2 % — у мітохондріях. Дані, подані у табл. 2 і 3, демонструють, що анаеробний гліколіз не здатний тривалий час і в повному обсязі забезпечувати енергетичні потреби міокарда [2; 6]. Стійкість міокарда до гіпоксії формується за рахунок перебудови енергетичних шляхів і мобілізації компенсаторних механізмів вироблення АТФ (сукцинатоксидазний, малат-аспартатний, гліцерофосфат-

Активність МВ-КФК у сироватці крові щурів з оклюзією низхідної коронарної артерії, ммоль/(л·год)

Таблиця 1

Група	Час оклюзії, хв			
	15	30	60	120
Інтактні щури, n=10	0,040± ±0,001	0,040± ±0,002	0,040± ±0,001	0,040± ±0,002
Оклюзійна ішемія міокарда (контроль), n=10	0,050± ±0,001 (+25 %)	0,062± ±0,003 (+55 %)	0,072± ±0,002 (+80 %)	0,087± ±0,002 (+175 %)
Ішемія + Гіпертрил (2,5 мг/кг), n=10	0,040± ±0,001* (-20 %)	0,042± ±0,002*, # (-32,2 %)	0,050± ±0,002*, # (-30 %)	0,055± ±0,002*, # (-36,7 %)
Ішемія + метопролол (10 мг/кг)	0,049± 0,001 (-2 %)	0,060± 0,001 (-3,3 %)	0,060± 0,003* (-16,7 %)	0,063± 0,001* (-27,6 %)

Примітка. У табл. 1–5: * — зміни достовірні щодо тварин контрольної групи (p<0,05); # — зміни достовірні щодо групи тварин, що отримували метопролол (p<0,05).

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на вміст аденілових нуклеотидів у цитозольній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда, мкмоль/г тканини

Таблиця 2

Група тварин	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні щури	3,752±0,260	0,528±0,025	0,168±0,008
Інфаркт міокарда (контроль)	2,144±0,160	0,451±0,024	0,242±0,014
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	3,409±0,140*, # (+60 %)	0,520±0,015* (+15,3 %)	0,169±0,011*, # (-30,2 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	2,371±0,250 (+10 %)	0,500±0,041 (+10 %)	0,197±0,017 (-18,6 %)

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на вміст аденілових нуклеотидів у мітохондріальній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда, мкмоль/г тканини

Таблиця 3

Група тварин	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні щури	2,873±0,150	0,558±0,012	0,172±0,009
Інфаркт міокарда (контроль)	1,454±0,050	0,303±0,037	0,284±0,018
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	2,763±0,240*, # (+90,0 %)	0,429±0,013* (+42 %)	0,175±0,011* (-38,3 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	1,817±0,150* (+25,0 %)	0,351±0,031* (+15,8 %)	0,195±0,012* (-31,3 %)

ний) [2; 5]. Нами виявлено пригнічення сукцинатоксидазного механізму при ІМ, про що свідчило зниження активності СДГ у мітохондріях міокарда на 58 %.

Також нами було зареєстровано дефіцит малату на 51 % у цитозольній фракції зі зниженням активності мітохондріальної НАД-залежної МДГ на 44 %, що свідчить про знижен-



ня активності малат-аспартатного човникового механізму транспорту відновлених еквівалентів у мітохондрії і формуванні вторинної мітохондріальної дисфункції. Ключовою ланкою формування мітохондріальної дисфункції при ішемії міокарда є відкриття мітохондріальної пори і зміна проникності мембрани мітохондрій [5]. Мітохондріальна дисфункція призводить до активізації «паразитарних» енергопродукувальних реакцій, внаслідок чого спостерігається енергодефіцит кардіоміоцитів. Курсове призначення щурам з ІМ Гіпертрилу приводило до гальмування відкриття мітохондріальної пори на 66,7 %, а також збільшення заряду внутрішньої мембрани мітохондрій міокарда на 145 % порівняно з групою контролю. За цими показниками Гіпертрил також достовірно перевищував дію метопрололу.

Проведені дослідження кардіопротективної дії Гіпертрилу

дозволили виявити у нього позитивні метаболічні ефекти, пов'язані зі зменшенням мітохондріальної дисфункції. Так, вміст АТФ і АДФ у цитозольній і мітохондріальній фракціях гомогенатів міокарда щурів, які отримували Гіпертрил, достовірно зростав ($p < 0,05$) на 60 і 90 % і на 15 і 42 % відповідно, а АМФ ($p < 0,05$) знижувалася на 30 і 38 % відповідно порівняно з відповідними показниками групи контролю. У цитозольній і мітохондріальній фракціях гомогенату міокарда у тварин з ІМ під дією Гіпертрилу спостерігалось зниження лактату на 35,7 і 24,7 % відповідно, що свідчило про зменшення активності малопродуктивного гліколізу (табл. 4, 5). Одночасно в мітохондріальній фракції гомогенату міокарда щурів, які отримували Гіпертрил, зростала активність СДГ на 54,2 % ($p < 0,05$) і НАД-МДГ — на 45,5 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. У цито-

зольній фракції гомогенату міокарда цих же щурів достовірно підвищувався рівень малату на 68,7 % і пірувату на 16,8 %. Виявлені позитивні зрушення в міокарді тварин під дією Гіпертрилу свідчать про компенсаторну активацію цитозольно-мітохондріальних шунтів й активацію окиснення субстратів у циклі Кребса, посилення переамінування амінокислот з α -кетокислотами — продуктами циклу Кребса [5].

Аналізуючи отримані результати біохімічних досліджень енергетичного метаболізму міокарда в умовах ішемії і на тлі застосування Гіпертрилу і метопрололу, можна зробити висновок, що відправним механізмом протиішемічної дії Гіпертрилу є його вплив на дисфункцію мітохондрій кардіоцитів. Очевидно, Гіпертрил, за рахунок зменшення ушкоджувальної дії АФК і вільних радикалів на SH-групи цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій, запобігає відкриттю мітохондріальної пори і зберігає функціональну активність мітохондрій, що надалі покращує енергетичний обмін міокарда в умовах ішемії. Підтвердженням цього є наші дані, які показують, що Гіпертрил, на відміну від метопрололу, приводить до більш вираженого зниження амплітуди інтервалу ST ($p < 0,05$), що, у поєднанні з відновленням амплітуди зубця R, вказує на збереження високої працездатності міокардіоцитів [6].

Таблиця 4

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на вміст інтермедіатів енергетичного обміну у цитозольній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда, мкмоль/г тканини

Група тварин	Лактат	Малат	Піруват
Інтактні щури	5,597±0,270	0,33±0,03	0,142±0,011
Інфаркт міокарда (контроль)	10,095±0,470	0,16±0,02	0,083±0,010
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	6,483±0,340* (-35,7 %)	0,27±0,02*, ** (+68,7 %)	0,97±0,10 (+16,8 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	8,026±0,790 (-20,4 %)	0,18±0,04 (+12,5 %)	0,087±0,120 (+4,8 %)

Таблиця 5

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на показники енергетичного обміну в мітохондріальній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда

Група тварин	Лактат, мкмоль/г тканини	НАД-МДГ, мкмоль/ (мг білка·хв)	СДГ, нмоль/ (мг білка·хв)	Відкриття мітохондріальної пори, $\Delta E_{540\text{ нм}}$	Трансмембранний потенціал мітохондрій, Ψ
Інтактні щури	1,791±0,110	1,55±0,09	5,70±0,31	0,0580±0,0031	58,2±4,1
Інфаркт міокарда (контроль)	2,849±0,190	0,87±0,02	2,40±0,12	0,348±0,014	20,4±2,1
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	2,143±0,200* (-24,7 %)	1,12±0,07*, # (+45,5 %)	3,70±0,21*, # (+54,2 %)	0,116±0,004*, # (-66,7 %)	49,7±1,8*, # (+145,1 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	2,834±0,250 (-0,5 %)	0,81±0,03 (-6,8 %)	2,40±0,34 (0 %)	0,289±0,017* (-17,0 %)	25,4±2,1 (+24,6 %)



Висновки

1. Антиангінальний препарат Гіпертрил при внутрішньочеревинному введенні дозою 2,5 мг/кг проявляє виражені кардіопротективні та протиішемічні властивості в умовах моделювання інфаркту міокарда як оклюзією низхідної коронарної артерії, так і введенням пітуїтрину й ізадрину.

2. Гіпертрил проявляє достовірний кардіопротективний ефект на 15-й хвилині після введення в умовах гострої ішемії міокарда на відміну від метопрололу, який проявляє аналогічну достовірну дію на 60-й хвилині після введення.

3. Гіпертрил, на відміну від метопрололу, спричинює виражену метаболітотропну, енерготропну та протиішемічну дію в умовах гострої ішемії міокарда, спрямовану на активацію компенсаторних мітохондріально-цитозольних шунтів енергії й підвищення вмісту макроергічних фосфатів у міокарді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ageev F. T. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 3, № 4 (14). – С. 190–195.

2. Коняхин А. Ю. Современные патогенетические подходы к коррекции ишемии миокарда : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Ю. Коняхин. – М., 2007. – 47 с.

3. Пат. 2404974 РФ, МПК C07D249/08 (2006.01) A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01). Бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (MT), обладающий кардиопротективным, противоишемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, протеинсинтетическим и энерготропным действием / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Колесник Ю. М. [и др.]; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2008148765/04; заявл. 10.12.2008; опубл. 27.11.2010.

4. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К. : Авicenна, 2002. – 568 с.

5. Некоторые аспекты кардиопротективного действия потенциального антиангинального препарата «MT» при моделировании острой

ишемии миокарда / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 198–202.

6. Влияние нового препарата «Гипертрил» на показатели кардио- и системной гемодинамики у кролей с острой ишемией миокарда / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 2. – С. 7–16.

7. NO-зависимые механизмы кардиопротекторного действия препарата «MT» при курсовом назначении SHR-крысам / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 8. – С. 24–26.

8. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen, M. J. Radford, Y. Wang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1950–1956.

9. Lundblad Roger L. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition / Roger L. Lundblad, Fiona Macdonald. – CRC Press, 2010. – 1098 p.

10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey : Humana Press, 2011. – 308 p.

REFERENCES

1. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastole dysfunction as a display of cardiac remodelling. *Serdichnaya nedostatochnost'* 2011; 3; 4 (14): 190-195.

2. Konyakhin A.Yu. Modern pathogenetic approaches to correction of myocardial ischemia: Avtoref. of MD thesis. Moscow, 2007, 47 p.

3. Mazur I.A., Belenichev I.F., Kolesnik Yu.M., Kucherenko L.I., Voloshin N.A., Abramov A.V., Chekman I.S., Gorchakova N.A., Zagorodniy M.I., Mamchur V.I., Dovgan R.S., Georgievskiy G.V. Patent 2404974 RF, MPC C07D249/08 (2006.01) A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01). Bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolia (MT), possessing cardioprotective, anti-ischemic, antihypertensive, antioxidant, proteinsynthetic and energotropic action. declarant i patentoobladatel' of LTD. "Farmatron" No 2008148765/04; zayavl. 10.12.2008; opubl. 27.11.2010.

4. Stefanov A.V. Preclinical researches of medications. Kyiv, Avitsenna, 2002. 568 p.

5. Chekman I.S., Belenichev I.F., Mazur I.A. et al. Some aspects of cardioprotective action of potential antianginal preparation "MT" in case of design of acute myocardial ischemia. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 12 (3): 198-202.

6. Chekman I.S., Belenichev I.F., Mazur I.A. et al. Influence of the new preparation "Gipertril" on the indexes of cardio- and system hemodynamics in rabbits with acute ischemia of myocardium. *Eksperimentalna ta klinichna fiziologiya ta biokhimiya* 2012; 2: 7-16.

7. Chekman I.S., Belenichev I.F., Mazur I.A. et al. NO-dependent machineries of cardioprotective action of preparation of "MT" in case of the course setting to SHR-rats. *Experimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2013; 76; 8: 24-26.

8. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J. Am. Coll. Cardiol* 2010; 37: 1950-1956.

9. Lundblad R.L., Macdonald F. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition. Roger L.Lundblad CRC Press, 2010. 1098 p.

10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. New Jersey, Humana Press, 2011. 308 p.

Надійшла 14.10.2014



В. Н. Запорожан, В. В. Бубнов, В. Г. Маричереда,
Ю. Ю. Петровский, Д. Ю. Андронов, Й. Хохайсель¹

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА *SFRP5* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ DKFZ, Funktionelle Genomanalyse, D-69120, Neuenheimer Feld 580, Heidelberg

УДК 616-006.6:618.19:575.164

В. Н. Запорожан, В. В. Бубнов, В. Г. Маричереда, Ю. Ю. Петровский, Д. Ю. Андронов,
Й. Хохайсель¹

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА *SFRP5* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

¹ DKFZ, Funktionelle Genomanalyse, D-69120, Neuenheimer Feld 580, Heidelberg

Метилирование генов играет важную роль в развитии опухолевых заболеваний. Одним из количественных методов оценки содержания метилированной ДНК в тканях опухолей может быть пиросеквенирование.

Целью данного исследования была разработка пиросеквенирования для оценки метилирования ДНК гена *SFRP5* в опухолях рака молочной железы. Анализ метилирования был проведен методом количественного пиросеквенирования с использованием прибора PSQ96 ID фирмы Qiagen.

Установлено, что для определения содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* в образцах ткани аденокарциномы молочной железы можно использовать метод пиросеквенирования. Метод дает количественную оценку содержания метилированной ДНК в пробе ткани рака молочной железы. Содержание метилированной ДНК у больных раком молочной железы составляло $(35,96 \pm 2,23) \%$, тогда как в образцах условно нормальной ткани молочной железы — $(6,00 \pm 1,34) \%$ ($p \leq 0,001$).

Ключевые слова: метилирование ДНК, ген *SFRP*, CG сайт, аденокарцинома.

UDC 616-006.6:618.19:575.164

V. N. Zaporozhan, V. V. Bubnov, V. G. Marichereda, Yu. Yu. Petrovsky, D. Yu. Andronov,
Y. Hohaytsel¹

EPIGENETIC INACTIVATION OF GENE *SFRP5* AT BREAST CANCER

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ DKFZ, Funktionelle Genomanalyse, D-69120, Neuenheimer Feld 580, Heidelberg

Genes methylation plays an important role in the development of cancer. Pyrosequencing technology is one of the methods of quantitative evaluation of methylated DNA level in the tumor tissue.

The aim of this study is to develop pyrosequencing to analyze *SFRP5* gene methylation in breast cancer. It was performed by quantitative pyrosequencing using the device PSQ96 ID (Qiagen).

Results. It was found that pyrosequencing method may be used to evaluate the level of of *SFRP5* gene methylated DNA in the adenocarcinoma samples. The method quantifies the level of methylated DNA in breast cancer samples. The methylation level of *SFRP5* gene in breast cancer sample was $(35.96 \pm 2.23)\%$, whereas the level of methylated DNA in normal breast tissue $(6.0 \pm 1.0)\%$ ($p \leq 0.001$).

Key words: DNA methylation, gene *SFRP*, CG site, adenocarcinoma.

Гены *SFRP*-семейства являются ингибиторами активации *Wnt*-регуляторного каскада. Эпигенетическая инактивация этих генов приводит к активации опухолевого роста в эксперименте [1; 2]. Ген *SFRP5*, взятый нами для оценки возможности использования его как диагностического маркера риска развития рака молочной железы (РМЖ), относится к этой группе генов-супрессоров *Wnt*-пути. Изучение метилирования гена *SFRP5* в оценке прогноза выживаемости при РМЖ показало, что наличие в опухоли метилированной ДНК

промотора гена *SFRP5* было связано с плохой выживаемостью пациентов [3]. Также в работе Н. Suzuki было выявлено метилирование промотора гена *SFRP5* в 75 % случаев у больных РМЖ [4]. В перечисленных выше работах изучение метилирования проводилось метилспецифической полимеразной цепной реакцией (ПЦР), которая не дает возможности определять количество метилированной по CG сайтам ДНК в образце опухоли — она оценивает метилирование по принципу «есть» или «нет». Нами

же было проведено количественное определение содержания метилированной ДНК по 4 CG сайтам в промоторе гена *SFRP5* с использованием технологии пиросеквенирования. Метод количественной оценки содержания метилированной (КОСМет) ДНК позволяет оценить количество метилированной и неметилированной ДНК в образце опухоли.

Цель работы — определение возможности использования метода КОСМет ДНК гена *SFRP5* в опухоли как диагностического маркера для диагно-



стики и прогноза риска развития РМЖ.

Материалы и методы исследования

Исследование метилирования гена *SFRP5* проводилось на биопсийном материале 26 образцов аденокарциномы молочной железы и 26 образцов неизмененной ткани молочной железы от этих же больных (условно нормальная ткань). Также в качестве контроля были взяты 6 образцов нормальной ткани молочной железы и 16 образцов ткани от больных с доброкачественными процессами молочной железы. Геномная ДНК была выделена с помощью наборов GeneJET DNA Purification Kit (Thermo scientific). Бисульфитная обработка геномной ДНК выполнялась согласно протоколу к набору EpiTect Bisulfite kit (Qiagen). После бисульфитной обработки выделенной ДНК была проведена амплификация методом TouchDown ПЦП с HotStartTag DNA Polymerase с использованием набора Fermentas Maxima Hot Start PCR Master Mix PCR kit (Thermo scientific) и 5 пмоль специфических паймеров: 95 °C — 15 мин; 10 циклов 95 °C — 30 с, 65 °C — 1 мин, со снижением температуры на 1 °C на цикл, 30 циклов 95 °C — 30 с, 60 °C — 30 с, 72 °C — 45 с; 72 °C — 10 мин.

Дизайн праймеров осуществляли с помощью программы MethylPrimer Express v 1.0.

Пиросеквенирование проводилось согласно протоколу. Сначала выполняли разделение цепей ДНК ампликона с помощью магнитных бус, нагруженных стрептовидином, далее цепь ДНК с биотином денатурировали в растворе щелочи, промывали буфером и добавляли в 96-луночный планшет, содержащий 10 пмоль секвенирующего праймера в буфере для отжига, выдерживали 2 мин при 80 °C и проводили пиросеквенирование.

Количественный анализ метилирования осуществляли на пиросеквенаторе PyroMark Q96 MD и PyroMark Q24 MDX с программой Pyro Q-Cp software. Программа автоматически высчитывает степень метилирования CpG островков в пробе и показывает его в процентах для каждого сайта метилирования. Полученные данные для вычисления параметров специфичности и чувствительности метода были обработаны с помощью программы MEDCALC.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение эпигенетических процессов регуляции эмбрионального развития, роста, старения и их нарушений, приводящих к возникновению различ-

ных заболеваний, в том числе и онкологических, имеет большое значение в понимании механизмов онкогенеза. Одним из быстрых количественных методов для анализа абберантного метилирования ДНК является пиросеквенирование.

На рис. 1 и 2 представлены результаты определения содержания метилированной ДНК гена *SFRP5*, а также показана степень метилирования цитозина в ДНК в пробе для каждого CG сайта метилирования в образцах ткани аденокарциномы молочной железы и в образцах нормальной ткани. Содержание метилированных CG сайтов первого экзона гена *SFRP5* в образцах нормальной ткани молочной железы составляет в среднем (6,00±1,34) %, в образцах условно нормальной ткани, взятой у больных РМЖ, в среднем (14,46±1,00) %. Таким образом, в условно нормальной ткани, взятой от больных РМЖ, уровень метилированной ДНК был достоверно выше ($p=0,051$), чем в здоровой ткани молочной железы (табл. 1, рис. 3).

В образцах тканей с фибroadеномой молочной железы суммарное содержание метилированной ДНК гена *SFRP5* составило (10,00±1,03) %. При РМЖ суммарный уровень метилированной ДНК гена *SFRP5* в среднем составлял (35,96±

G5 : G/ATCG/ATCTATTTATCACTACTTTTTCTAAAAAAATAAACCTTAATCTAAATAAAATACG/ATAAAATCG/AACATA

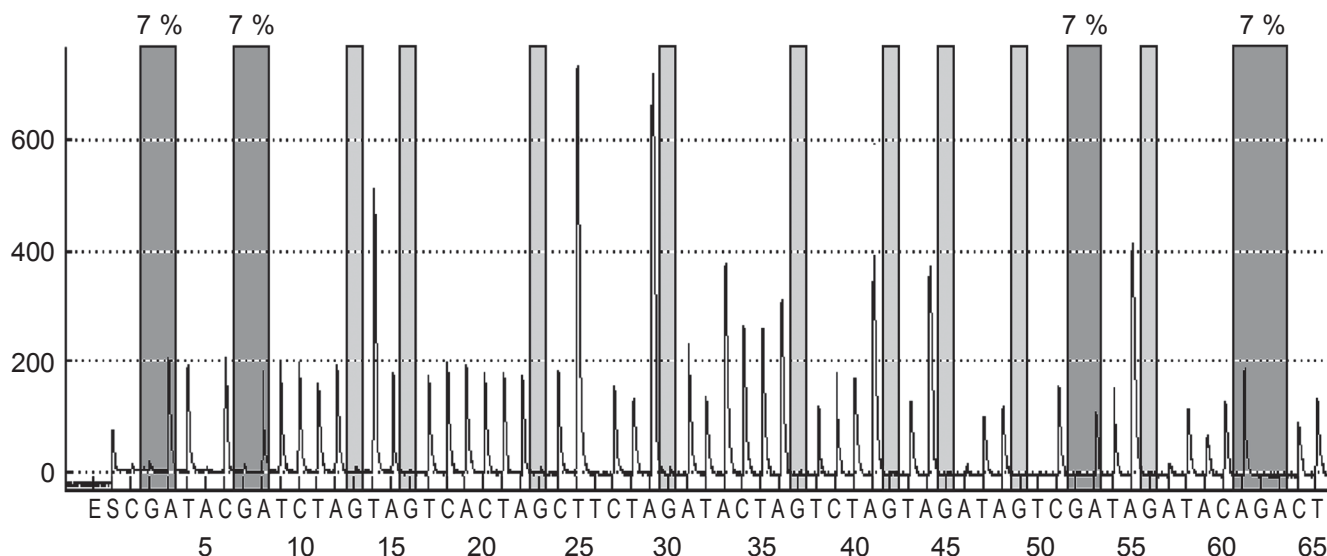


Рис. 1. Метилирование промотора гена *SFRP5* в нормальной ткани молочной железы

G3 : G/ATCG/ATCTATTTATCACTACTTTTTCTAAAAAATAAACCTTAATCTAAATAAAATACG/ATAAAATCG/AACTAA

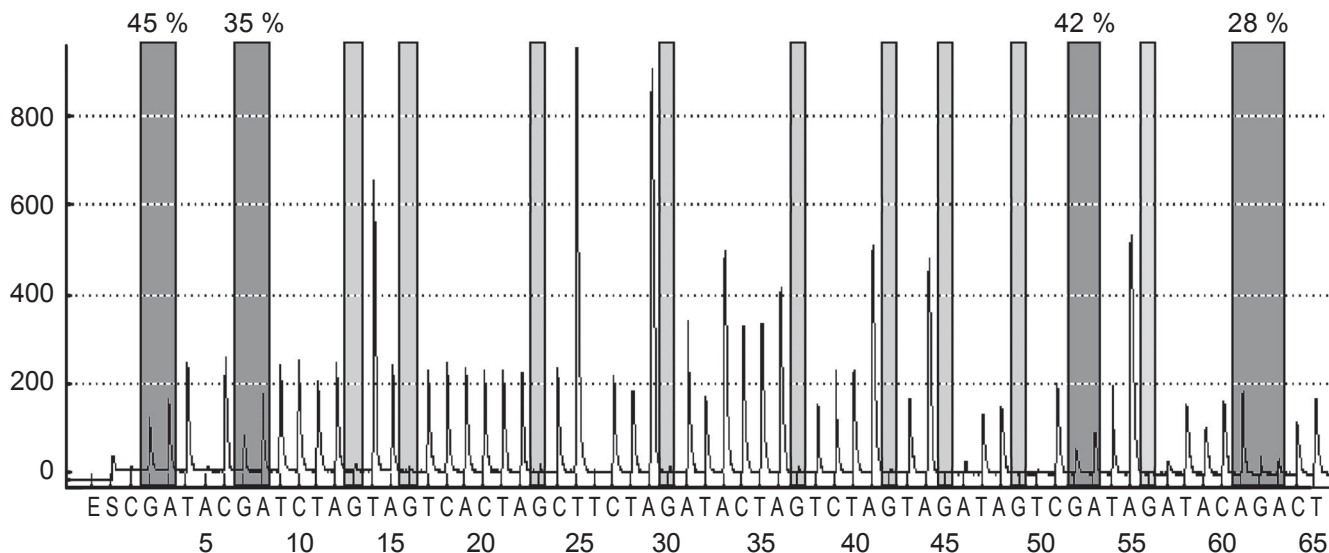


Рис. 2. Метилирование промотора гена *SFRP5* при аденокарциноме молочной железы

$\pm 2,23$ %), что достоверно выше, чем в образцах нормальной ткани ($p \leq 0,001$) и в образцах ткани с фиброаденомой молочной железы ($p \leq 0,001$, см. табл. 1).

Нами проведен сравнительный анализ значений содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* при аденокарциноме молочной железы и в нормальной ткани, условно нормальной ткани молочной железы и ткани с фиброаденомой молочной железы (см. рис. 3). Как было описано вы-

ше, содержание метилированной ДНК в образцах здоровой ткани и в образцах фиброаденомы молочной железы достоверно выше, чем в здоровой ткани молочной железы, что является важным. Высокое содержание метилированной ДНК гена *SFRP5* в условно нормальной ткани и в ткани фиброаденомы молочной железы может, с одной стороны, свидетельствовать о «готовности» к неопластической трансформации, а с другой —

служить важным прогностическим критерием. Определение порога уровня метилирования этого гена в образцах с предраковыми заболеваниями молочной железы может быть прогностическим критерием возможной опухолевой трансформации доброкачественных опухолей молочной железы.

Оценка по ROC-кривой чувствительности метода детекции уровня метилированной ДНК гена *SFRP5* в суммарной группе норма + фиброаденома

Таблица 1

Сравнительный анализ содержания метилированной ДНК в образцах ткани рака молочной железы в сравнении с нормальной, условно нормальной тканью и специфичности и чувствительности метода количественной оценки содержания метилированной ДНК

Группа	Метилирование, %	p			
		1	2	3	4
1. Здоровые	6,00 ± ±1,34	—	0,743	0,05	<0,001
2. Фиброаденома	10,00 ± ±1,03	0,743	—	0,320	<0,001
3. Условно здоровая ткань	14,46 ± ±1,00	0,051	0,320	—	<0,001
4. Ткань РМЖ	35,96 ± ±2,23	<0,001	<0,001	<0,001	—

Примечание. ANOVA: $p < 0,001$; $F = 53,79$; $\eta^2 = 0,72$.

% метилированной ДНК

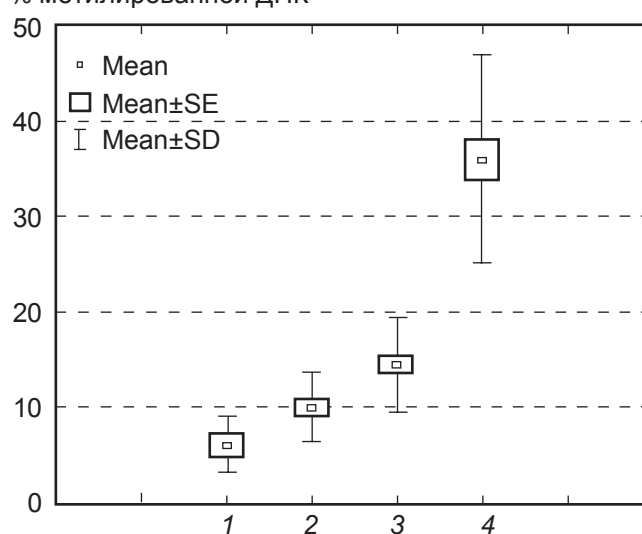


Рис. 3. Оценка содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* в ткани рака молочной железы (4) в сравнении с условно нормальной тканью (3) и фиброаденомой молочной железы (2): 1 — нормальная ткань



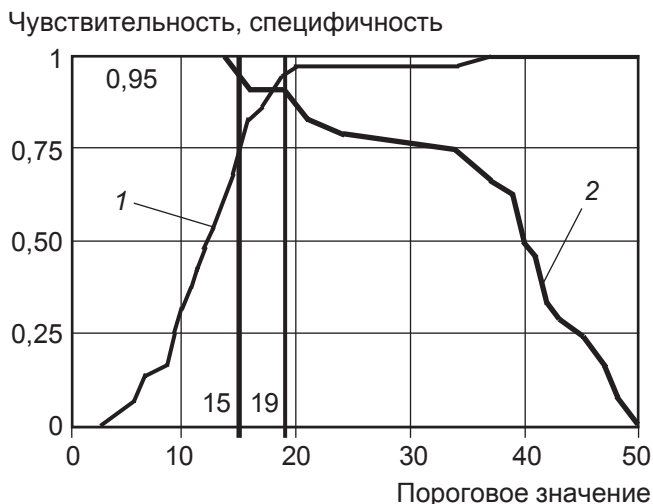


Рис. 4. Оценка порогового значения для содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* в образцах ткани от группы норма + фибroadенома + условная норма ($p=0,95$) в сравнении с раком молочной железы: 1 — специфичность; 2 — чувствительность

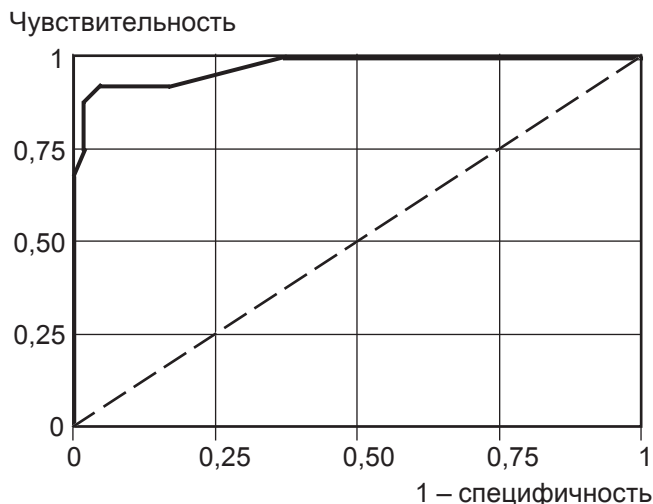


Рис. 5. Соотношение чувствительности и специфичности содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* в образцах ткани рака молочной железы в сравнении с группой норма + фибroadенома + условная норма

+ условная норма в сравнении с РМЖ лежит в области 15–19 % (рис. 4). Таким образом, в группе относительного риска, в которую мы включили три группы: норма + фибroadенома + условная норма от больных РМЖ, — уровень метилированной ДНК в ткани находится в пределах 0–19 %.

Оценка чувствительности и специфичности количественного определения содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* при РМЖ методом пиросеквенирования (по ROC-кривой) составила 83 и 99 % соответственно в сравнении с группой норма + фибroadенома + условная норма (рис. 5).

Таким образом, определение содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* в образцах нормальной ткани и ткани с доброкачественными и предраковыми заболеваниями может служить диагностическим и прогностическим маркером для ранней диагностики и оценки риска малигнизации доброкачественных процессов молочной железы. Содержание метилированной ДНК гена *SFRP5* в опухолевой ткани выше 19 % может быть прогностическим критерием, требующим постоянного наблюдения за пациентами с предраковыми заболеваниями молочной железы.

Выводы

1. При анализе содержания метилированной ДНК CG сайтов гена *SFRP5* выявлен высокий ее уровень в образцах ткани аденокарциномы молочной железы — $(35,96 \pm 2,23)$ %, который был достоверно выше, чем в нормальной ткани молочной железы, взятой от этих же больных, — $(14,46 \pm 1,00)$ % ($p \leq 0,001$).

2. Содержание метилированной ДНК гена *SFRP5* в образцах ткани аденокарциномы молочной железы — $(35,96 \pm 2,23)$ было достоверно выше, чем в образцах фибroadеномы молочной железы ($p \leq 0,001$) и условно нормальной ткани молочной железы ($p \leq 0,001$).

3. Критический уровень содержания метилированной ДНК гена *SFRP5*, определенный методом КОСМет, находится в пределах 15–19 %.

4. Чувствительность и специфичность КОСМет в оценке содержания метилированной ДНК гена *SFRP5* при РМЖ методом пиросеквенирования составили 83 и 99 % соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Verschuur-Maes A. H. Epigenetic progression of columnar cell lesions of the breast to invasive breast cancer / A. H. Verschuur-Maes, P. C. de Bruin, P. J. van Diest // *Breast Cancer Res*

Treat. — 2012, Dec. — Vol. 136 (3). — P. 705–715.

2. Promoter methylation of *sFRP5* in patients with ovarian clear cell adenocarcinoma / C. M. Ho, H. C. Lai, S. H. Huang [et al.] // *Eur J Clin Invest*. — 2010, Apr. — Vol. 40 (4). — P. 310–318.

3. Veeck J. Epigenetic inactivation of the secreted frizzled-related protein-5 (*SFRP5*) gene in human breast cancer is associated with unfavorable prognosis / J. Veeck, C. Geisler, E. Noetzel // *Carcinogenesis*. — 2008, May. — Vol. 29 (5). — P. 991–998.

4. Suzuki H. Frequent epigenetic inactivation of Wnt antagonist genes in breast cancer / H. Suzuki, M. Toyota, H. Carraway // *Br. J. Cancer*. — 2008, Mar 25. — Vol. 98 (6). — P. 1147–1156.

REFERENCES

1. Verschuur-Maes A.H., de Bruin P.C., van Diest P.J. Epigenetic progression of columnar cell lesions of the breast to invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012, Dec; 136 (3): 705-715.

2. Ho C.M., Lai H.C., Huang S.H., Chien T.Y., Lin M.C., Chang S.F. Promoter methylation of *sFRP5* in patients with ovarian clear cell adenocarcinoma. *Eur J Clin Invest* 2010, Apr; 40 (4): 310-318.

3. Veeck J., Geisler C., Noetzel E. Epigenetic inactivation of the secreted frizzled-related protein-5 (*SFRP5*) gene in human breast cancer is associated with unfavorable prognosis. *Carcinogenesis* 2008, May; 29 (5): 991-998.

4. Suzuki H., Toyota M., Carraway H. Frequent epigenetic inactivation of Wnt antagonist genes in breast cancer. *Br. J. Cancer* 2008, Mar 25; 98 (6): 1147-1156.

Поступила 22.09.2014



О. Л. Холодкова, Є. О. Мазніченко,
Н. В. Нескоромна, Д. М. Горчаг, О. М. Юзвак

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМОЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.2:612.354-092

Е. Л. Холодкова, Е. А. Мазниченко, Н. В. Нескоромная, Д. М. Горчаг, А. Н. Юзвак
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ
ПЛАЗМОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе изложены результаты лечения цирроза печени у крыс обогащенной тромбоцитами плазмой (ОТП). Показано, что двукратное введение ОТП в ткань печени на фоне цирроза способствует снижению объема соединительной ткани и числа коллагеновых волокон в местах гибели гепатоцитов; происходит активная регенерация ткани печени с восстановлением ее микроструктуры. При этом ОТП является смесью аутологичных клеток, полностью физиологичных для организма, и не требует иммуносупрессии и создания особых условий для лечения, как это обычно происходит при трансплантации гетерогенного материала.

Ключевые слова: цирроз печени, обогащенная тромбоцитами плазма, эксперимент.

UDC 616.36-002.2:612.354-092

О. Л. Kholodkova, Ye. O. Maznichenko, N. V. Neskoromna, D. M. Gorchag, O. M. Yuzvak
THE EFFECTIVENESS OF THE HEPATIC CIRRHOSIS THERAPY BY PLATELET-RICH PLASMA
UNDER EXPERIMENT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Cirrhosis is a chronic liver disease characterized by diffuse changes in its parenchyma in form of hepatocellular fibrosis, leading to the development of portal hypertension and liver failure. Platelet-rich plasma (PRP) is the platelet concentrate in a small volume of plasma where content of cytokines and regulatory proteins is significantly increased.

The aim of research. The research was devoted to evaluate the effectiveness of platelet-rich plasma in experimental therapy of liver cirrhosis in rats.

Methods. To create the model of cirrhosis the rat males got the motor and olive oil at a concentration of 50% at a dose of 0.4 ml into the stomach every 3rd day during 16 weeks, and drunk water solution of ethanol at a concentration of 10% ad libidum. To obtain PRP from the whole blood the unit SmartPrep (Harvester Corp., USA) was used. The animals got 2 injections of PRP with an interval of 2 weeks.

Results and discussion. Double administration of PRP in liver tissue in case of cirrhosis, reduces the amount of connective tissue and the number of collagen fibers at the place of necrosis due to hepatic cirrhosis; an active regeneration of liver tissue microstructure with restoration of its microstructure exists. A number of PAS-positive substances was highly increased in comparison with the group without correction. The results, probably, were obtained due to the action of cytokines such as endothelial growth factor, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor etc., which are released from platelets when administered to the organ. In the animals without treatment the active process of outgrowing of connective tissue was found.

Conclusions. The effectiveness of PRP treatment of hepatic cirrhosis in rats is high. No adverse reactions were observed. PRP is a mixture of autologous cells, it is physiological to the body, and does not require immunosuppression and special conditions for treatment as it usually happens in the transplantation of heterogeneous material.

Key words: cirrhosis, platelet-rich plasma, experiment.

Робота виконана в рамках НДР кафедри анатомії людини Одеського національного медичного університету: «Біологічні ефекти збагаченої тромбоцитами плазми за фізіологічних умов та при експериментально індукованих патологічних процесах» (№ державної реєстрації 0107U008259).

Цирроз є хронічним захворюванням печінки, що характеризується дифузними змінами структури її паренхіми у вигляді гепатоцелюлярного фіброзу, який у термінальній стадії призводить до розвитку портальної гіпертензії та пе-

чінкової недостатності [1; 2]. У багатьох випадках цирозу печінки передує фіброз [2; 3].

Розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування цирозу печінки потребує з'ясування регуляції основних механізмів фіброгенезу. Відомо, що у цей процес залучені цитокіни, інші розчинні регуляторні фактори та їх міжклітинні сигнальні шляхи [3; 4].

Перспективним методом відтворення структурної цілісності та функціональної активності органів, що уражені, вважають збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП) [5–7].



Виходячи з наведеного, **метою** нашої роботи є дослідження ефективності використання ЗТП для відтворення тканини печінки при цирозі.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 80 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar віком 4–5 міс., масою 230–280 г. Для моделювання цирозу печінки перорально вводили розчин моторного мастила й оливкової олії концентрацією 50 % у дозі 0,4 мл кожну третю добу протягом 16 тиж., для пиття пропонували водний розчин спирту етилового концентрацією 10 % за потреби [8].

Виділяли ЗТП із цільної крові на апараті SmartPrep (Harvester Corp., США), свідоцтво про держреєстрацію № 10179/2011 згідно з Наказом Держлікинспекції МОЗ України № 69 від 08 лютого 2011 р. Вводили ЗТП трансдермально внутрішньопечінково у праву гіпохондріальну ділянку двічі (інтервал 1 тиж.) у дозі 0,1 мл.

Тварин розподілили на три групи: I група — з модельованим цирозом печінки (20 тварин); II група — з модельованим цирозом печінки та подальшим введенням ЗТП (20 тварин); III група — з модельованим цирозом печінки та подальшим введенням фізіологічного розчину в ті ж самі терміни, що й ЗТП тваринам II групи (20 тварин); окрема група тварин слугувала інтактним контролем (20 тварин).

Початком експерименту вважали перший день після останньої ін'єкції. Проводили патоморфологічне дослідження печінки із забарвленням за стандартними методиками [9].

Виводили тварин з експерименту через 2 та 6 тиж. після останнього введення ЗТП або фізіологічного розчину у відповідних групах, вважаючи цей день нульовим днем експерименту.

Підготування тварин до експерименту, всі інвазивні втручання, знеболювання та виведення з експерименту проводили відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» № 27, ст. 230 від 2006 р., зі змінами, внесеними відповідно до Закону № 1759–VI (1759–17) від 15.12.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення

У I групі тварин через 2 тиж. від початку експерименту розміри печінки достовірно зменшуються порівняно з контролем.

Спостерігаються розширення та фіброз портальних трактів з помірно лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Виявляється порушення часточкової структури печінки з початковим формуванням хибних часточок. Гепатоцити нерівномірно зменшені у розмірах, набряклі, з мутною цитоплазмою. З'являються осередки скупчень гепатоцитів без ядер з вакуолями у цитоплазмі.

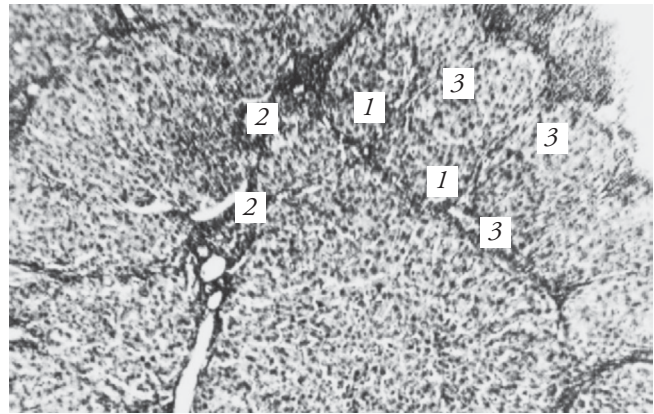


Рис. 1. Печінка тварини з модельованим цирозом: виражений ступінь фіброзування, утворення хибних часточок, повнокров'я синусоїди, венозне повнокров'я, лімфогістіоцитарна інфільтрація, осередки некрозу, потовщення стінок судин, розширення портальних трактів: 1 — сполучнотканинні тяжі; 2 — склерозування судинних стінок; 3 — хибні часточки. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$

Через 6 тиж. від початку експерименту розміри печінки зменшені, паренхіма коричневого кольору, щільна, з дрібновузликовою структурою. Спостерігаються розширення та фіброз портальних трактів з лімфогістіоцитарною інфільтрацією (рис. 1). Виявляється порушення часточкової структури за рахунок розростання тяжів волокнистої сполучної тканини з формуванням хибних часточок. З'являються фокуси централобулярних некрозів, набряк і нерівномірне забарвлення гепатоцитів, осередки дрібно- та великокрапельної жирової дистрофії гепатоцитів. Вміст ШИК-позитивних речовин знижений.

У II групі тварин через 2 тиж. від початку експерименту розміри печінки помірно зменшені порівняно з контрольною групою. Спостерігається помірне розширення портальних трактів із фокусами лімфогістіоцитарної інфільтрації, проліферацією судин, дрібних капілярів, гістіоцитів. подекуди виявляється руйнація часточкової будови з тенденцією до формування хибних часточок. Гепатоцити мають ознаки дистрофії: набряклі, цитоплазма забарвлена нерівномірно, групи гепатоцитів з дрібними «оптично спустошеними» вакуолями у цитоплазмі.

Через 6 тиж. від початку експерименту відбувається нормалізація розмірів печінки. Спостерігається помірне розширення портальних трактів з фокусами лімфогістіоцитарної інфільтрації та проліферацією капілярів мікроциркуляторного русла (рис. 2). Структура часточок збережена. Виявляються осередки двоядерних гепатоцитів, їх кількість зростає як порівняно з I групою, так і з контролем. У центрі часточок спостерігається помірний периваскулярний фіброз. Гепатоцити з нерівномірним забарвленням цитоплазми, групи клітин — з ознака-

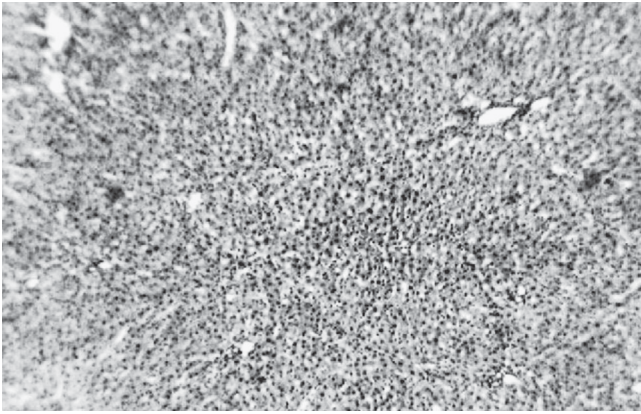


Рис. 2. Печінка тварини з модельованим цирозом через 6 тиж. після введення збагаченої тромбоцитами плазми: збереження часточкової структури, поодинокі осередки дрібнокрапельної жирової дистрофії, повнокров'я судин і виражена васкуляризація паренхіми органа. Забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$

ми дрібнокрапельної жирової дистрофії. Підвищується вміст ШИК-позитивних речовин порівняно з I групою у цей самий термін спостереження.

У III групі тварин через 2 тиж. від початку експерименту розміри печінки достовірно зменшені порівняно з групою контролю. Паренхіма органа зазнала вузликової трансформації. Виявляються гепатоцити з тіннями ядер. Спостерігаються зони некрозу, вакуольної дистрофії, порушення цілісності ядерної та цитоплазматичної мембран, розростання сполучної тканини з високим вмістом гістіоцитів і лімфоцитів. Вміст ШИК-позитивних речовин різко знижений.

Через 6 тиж. від початку експерименту розміри печінки залишаються майже на рівні попереднього терміну. Спостерігаються вузликова трансформація, осередки некрозу, виражені сполучнотканинні тяжі.

Порівняння результатів патоморфологічного дослідження печінки тварин на тлі експериментального цирозу без лікування та після введення ЗТП показало, що застосування ЗТП сприяє активній регенерації тканини печінки. Через 6 тиж. після останнього введення ЗТП у структурі органа спостерігаються ознаки активної регенерації печінки: нормалізуються розміри органа, відтворюється часточкова організація, виявляються скупчення двоядерних гепатоцитів і велика кількість новоутворених судин, зростає вміст ШИК-позитивних речовин. Ці результати лікування експериментального цирозу отримані, імовірно, внаслідок впливу підвищеної концентрації цитокінів, які вивільнилися із ЗТП і сприяли клітинному росту та диференціюванню, утворенню та росту судин, синтезу колагену, проліферації фібробластів, тобто процесам неоангіогенезу та регенерації тканини печінки після ураження. Той факт, що

тромбоцити індукують міграцію й адгезію стовбурових і прогеніторних клітин у ділянки ангіогенезу [10], може пояснити стимулювання проліферації та диференціації клітин у зрілі ендотеліальні попередники.

Слід зазначити, що у групі тварин без лікування відбувалося стійке прогресування ознак фіброзно-некротичних змін.

Висновки

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про те, що застосування ЗТП сприяє зниженню об'єму сполучної тканини та кількості колагенових волокон у місцях загибелі гепатоцитів унаслідок цирозу; введення ЗТП сприяє активній регенерації тканини печінки з відтворенням її мікроструктури. Важливим є також те, що ЗТП є сумішшю аутологічних клітин, цілком фізіологічних для організму, і не потребує імуносупресії та створення особливих умов для лікування, як це зазвичай відбувається при трансплантації гетерогенного матеріалу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати необхідно доповнити вивченням функціональної активності печінки з дослідженням біохімічних показників крові, а також дослідити протікання процесу регенерації протягом тривалого терміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anand B. Cirrhosis / B. Anand, M. L. Melcher, A. M. Schleyer. – Elsevier BV, 2012. – 418 p.
2. Henderson N. C. Hepatic fibrogenesis: from within and outwith / N. C. Henderson, S. J. Forbes // *Toxicology*. – 2008. – Vol. 30, N 254 (3). – P. 130–135.
3. Friedman S. I. Hepatic fibrosis — overview / S. I. Friedman // *Toxicology*. – 2008. – Vol. 30, N 254 (3). – P. 120–129.
4. Saile B. Inflammation, damage repair and liver fibrosis — role of cytokines and different cell types / B. Saile, G. Ramadori // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2007. – Vol. 45 (1). – P. 77–86.
5. Відтворення репродуктивної функції самців мишей під впливом збагаченої тромбоцитами плазми / В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова, О. О. Аппельханс [та ін.] // *Вісник морфології*. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 271–275.
6. Andia I. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies / I. Andia, M. Sanchez, N. Maffulli // *Expert Opinions on Biology and Therapy*. – 2010. – Vol. 10, N 10. – P. 1415–1426.
7. Zhao Y. Research progress of platelet-rich plasma in promoting bone regeneration and repairing / Y. Zhao, W. Zhai // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. – 2010. – Vol. 24, N 8. – P. 1004–1008.
8. Карташова О. Н. Симуляция патологического процесса в печени / О. Н. Карташова, А. И. Блюгер. – Рига : Звайгне, 1975. – 140 с.
9. Артишевский А. А. Гистология с техникой гистологических исследований / А. А. Артишевский, А. С. Леонтьук, Б. А. Слука. – Минск : Вышейшая школа, 1999. – 236 с.
10. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells / E. Lucarelli, A. Beccheroni, D. Donati [et al.] // *Biomaterials*. – 2003. – Vol. 24. – P. 3095–3100.



REFERENCES

1. Anand B., Melcher M.L., Schleyer A.M. Cirrhosis. *El-sevier BV*, 2012. 418 p.
2. Henderson N.C., Forbes S.J. Hepatic fibrogenesis: from within and outwith. *Toxicology* 2008; 30, 254 (3): 130-135.
3. Friedman S.I. Hepatic fibrosis — overview. *Toxicology* 2008; 30, 254 (3): 120-129.
4. Saile B., Ramadori G. Inflammation, damage repair and liver fibrosis — role of cytokines and different cell types. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2007; 45 (1): 77-86.
5. Zaporozhan V.M., Kholodkova O.L., Appelhans O.O., Grigorian S.E., Silecka E.K. *Vidtvorennaya reproductivnoi funkcii samciv mishei pid vplivom zbagachenoj trombotsitami plasmu* [Reproductive function of micemales restoration under platelet-rich plasma influence] *Visnik morfologii* 2012; 18, 2: 271-275.
6. Andia I., Sanchez M., Maffulli N. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opinions on Biology and Therapy* 2010; 10, 10: 1415-1426.
7. Zhao Y., Zhai W. Research progress of platelet-rich plasma in promoting bone regeneration and repairing. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2010; 24, 8: 1004-1008.
8. Kartashova O.N., Blyuger A.I. *Simulyatsia patologicheskogo processa v pecheni* [Pathological process in liver simulation]. Riga, Zvaigne, 1975. 140 p.
9. Artishevsky A.A., Leontiuk A.C., Sluka B.A. *Histologia s tehnikoi histologicheskikh issledovaniy* [Histology with histological researches techniques]. Minsk, Visheishaya shkola, 1999. 236 p.
10. Lucarelli E., Beccheroni A., Donati D. et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003; 24: 3095-3100.

Надійшла 12.11.2014

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





УДК 618.3/5-007-056.7-073

В. В. Артьоменко

ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ І ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕХОГРАФІЇ ТА БІОХІМІЧНОГО СКРИНІНГУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3/5-007-056.7-073

В. В. Артеменко

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭХОГРАФИИ И БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что ультразвуковые маркеры занимают ведущее место в ранней диагностике врожденных пороков развития и хромосомных аномалий. При проведении анализа структуры ультразвуковых маркеров в 1,9 раза чаще отмечено сочетание нескольких по сравнению с изолированными изменениями, хромосомные аномалии выявлены в 13,3 % при изолированных ультразвуковых маркерах и в 9,4 % при сочетании нескольких. Наибольший удельный вес в структуре всех ультразвуковых маркеров принадлежит врожденным порокам сердца (11,7 %), среди них отмечен высокий уровень хромосомных аномалий — 57,1 % при изолированных врожденных пороках и 20,7 % при сочетании их с другими ультразвуковыми маркерами. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма прогностических мероприятий у женщин с факторами риска.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, хромосомные аномалии.

UDC 618.3/5-007-056.7-073

V. V. Artyomenko

PRENATAL DIAGNOSTICS COMPARATIVE ASPECTS OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL ANOMALIES WITH THE HELP OF ULTRASONIC AND BIOCHEMICAL SCREENING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. In recent decades there is a tendency of the inherited diseases and congenital abnormalities increase in world population. Due to WHO data the inherited diseases and congenital abnormalities are registered in 5–5.5% of the newborns, 1.5% of them are due to the unfavourable exogenic reasons during pregnancy, others are of mainly genetic nature.

The research objective — to study the comparative aspects of the ultrasonic and biochemical screening in fetal congenital developmental and chromosomal abnormalities.

Materials and methods. 251 pregnant women and their fetuses were under observation (163 — main group with different fetal congenital anomalies diagnosed during pregnancy or just after labours, comparative group — 88 women with the risk of congenital anomalies but delivered healthy children and 59 — control group — women without risk of congenital anomalies) to perform clinical obstetrical examination, ultrasonic feto- and placentometry in 10–14th, 20–24th and 32–34th weeks of gestation, serum levels of AFP, PAPP and HCG.

Results and conclusions. Ultrasonic markers take a leading place in early diagnostics of congenital developmental anomalies and chromosomal anomalies. During the ultrasonic markers structure analysis the combination of several in comparison with the isolated changes is 1.9 times more often noted, chromosomal anomalies are revealed in 13.3% at the isolated ultrasonic markers and in 9.4% at a combination of several ones. The greatest relative density in structure of all ultrasonic markers belongs to congenital heart diseases (11.7%), among them high level of chromosomal anomalies — 57.1% is noted at the isolated congenital defects and 20.7% at their combination to other ultrasonic markers. High level of a chromosomal pathology is noted at fetal growth retardation (66.7%) and cysts



gygrome of neck (37.5%) in a combination with other ultrasonic markers. Specific deviations from normal pregnancy markers at various kinds of congenital developmental anomalies had 16–71% of patients, complex changes pregnancy markers are noted in 19.2% in the basic group of patients and in 10.0% — in comparison group. The received results are necessary for consideration by algorithm working out in forecasting measures at women with risk factors.

Key words: prenatal diagnostics, congenital developmental anomalies, chromosomal anomalies.

Вступ

Останніми десятиліттями в усьому світі відмічена тенденція до неухильного зростання поширеності спадкових хвороб і вроджених аномалій серед населення. За даними ВООЗ, спадкові хвороби і вроджені вади розвитку (ВВР) реєструються у 5–5,5 % новонароджених, у тому числі на ВВР припадає 2–3 %. При цьому 1,5 % з них зумовлені дією несприятливих екзогенних чинників під час вагітності, які мають переважно генетичну природу [1–3].

З медико-організаційної точки зору, вирішальна роль у комплексі заходів щодо профілактики та запобігання спадковій і вродженій патології належить пренатальній діагностиці, що дозволяє запобігти народженню дітей з тяжкими, некоригованими вадами розвитку, з соціально значущими та смертельними генними і хромосомними хворобами [1–3].

Багато авторів вважають, що одним з найбільш раціональних і перспективних напрямів, які сприяють зниженню імовірності розвитку захворювання, є його прогнозування, що дозволяє визначати найбільш раціональну тактику ведення пацієнта, враховувати і використовувати всі можливі профілактичні та лікувальні заходи [1–3].

Попри досвід, накопичений деякими дослідниками [1–3], можливості порівняльної оцінки ролі ультразвукового та біохімічного скринінгу в пренатальній діагностиці ВВР і хромосомних аномалій у плода вивчені не повністю, що свідчить про актуальність обраного наукового напрямку.

Мета дослідження — вивчити порівняльні аспекти ролі ультразвукового та біохімічного скринінгу в пренатальній діагностиці вроджених вад розвитку і хромосомних аномалій у плода.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети була сформована досліджувана група, до якої увійшла 251 вагітна жінка. Для вивчення чинників ризику формування ВВР, що трапляються найчастіше, і хромосомних аномалій у плода та визначення можливості їх прогнозування вагітних було розділено на основну групу і групу порівняння. Основну групу утворили жінки, відібрані згідно з критерієм включення: діагностовані вроджені аномалії у плода під час вагітності або відразу після пологів (n=163). До групи порівняння увійшли пацієнтки, які мали під час вагітності ризик народження дитини з вродженими аномаліями, але народили здорових дітей (n=88). Контрольна група була сформована з жінок, які не мали ризику народження дітей з вродженими аномаліями та звернулися для обстеження за власним бажанням (n=59). Розподіл пацієнток основної групи і групи порівняння на підгрупи проводили з урахуванням конкретного варіанта ВВР або вродженої аномалії.

Критерії включення:

— вроджені аномалії в анамнезі при попередніх вагітностях;

— хромосомні аномалії в анамнезі при попередніх вагітностях;

— вроджені та хромосомні аномалії, які були діагностовані під час останньої вагітності.

Критерій виключення — відмова жінки від додаткового обстеження під час цієї вагітності.

Біоетичні аспекти полягали у письмовій згоді жінки на проведення основних і додаткових методів дослідження. Уся апаратура та набори реактивів були сертифіковані згідно з чинним законодавством, а застосовані лікувально-профілактичні заходи відповідали клінічним протоколам МОЗ України.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили трьома етапами у 10–14, 20–24, 32–34 тиж. вагітності. У першому триместрі вагітності під час дослідження використовували трансабдомінальний і трансвагінальний датчики, проводили біометрію плідного яйця, вимірювали куприко-тім'яний розмір ембріона. Анатомію ембріона вивчали й оцінку екстраамніальних утворень проводили відповідно до протоколу МОЗ України щодо УЗД у першому триместрі вагітності. Основна мета досліджень на цьому етапі полягала у виявленні ультразвукових маркерів (УЗМ) хромосомної патології та грубих ВВР, що є показаннями для інвазивної пренатальної діагностики, а також у діагностиці акушерської патології.

У другому і третьому триместрах вагітності визначали кількість плодів, їх положення і передлежання, проводили розширену фетометрію, плацентографію, вимірювання кількості навколоплідних вод, а також детальне вивчення анатомії плода відповідно до протоколу МОЗ України щодо дослідження у другому–третьому триместрах вагітності. Ехографічне дослідження на цьому етапі дозволяло уточнити характер ВВР, виявити і диферен-



ціювати УЗМ хромосомної патології плода та визначити наявність підстав для проведення вагітним інвазивних процедур з метою виключення або підтвердження хромосомної патології плода.

Серед широкого спектра сироваткових маркерів вагітності ми віддали перевагу альфа-фетопротеїну (АФП); асоційованому з вагітністю протеїну А (РАРР) і хоріонічному гонадотропіну людини (ХГЛ), рівні яких визначали шляхом імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками.

В основній групі на біохімічні маркери вагітності було обстежено 39 (26,5 %) пацієнток, у групі порівняння — 35 (42,2 %), а в контрольній групі — 52 (91,6 %). У 88 випадках визначено РАРР, у 92 — АФП і у 96 спостереженнях — ХГЛ.

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення ефективності УЗ-скринінгу щодо виявлення ВВР і хромосомних аномалій на допологовому етапі були проаналізовані результати УЗД пацієнток під час вагітності.

Серед ВВР плода, виявлених в основній групі, переважають вроджені вади нервової системи (23,1 %), на другому місці — множинні ВВР (20,7 %), на третьому — ВВР системи кровообігу (20,4 %). У складі множинних ВВР провідними є вроджені вади системи кровообігу, нервової та кістково-м'язової систем.

У групі жінок, що народили дітей з вродженими аномаліями (n=163), у першому триместрі вагітності УЗД не проводилося у половині випадків (50,3 %). У 33,4 % жінок під час обстеження патології не виявлено, у решті випадків (16,3 %) виявлені ВВР або УЗМ хромосомної патології у плода.

У 12,3 % пацієнток діагностовано ізольовані ВВР або УЗМ хромосомних аномалій, у 4,9 %

— зміни були поєднаними. У структурі ВВР найчастіше виявлялися вади нервової системи (36,7 %), шлунково-кишкового тракту (36,7 %) і сечостатевої системи (13,3 %). Хромосомна патологія виявлена при цьому у 16,7 % випадків, найбільшу кількість хромосомних аномалій (75,3 %) відмічено у плодів з кістозною гігромою шиї та неімунною водянкою. У структурі хромосомної патології найбільшу питому вагу мали синдром Едвардса (37,5 %), синдром Шершевського — Тернера (25,0 %), по 12,5 % припало на синдром Дауна і каріотипи — 47 XY+mar, 47 XX+C.

У групі порівняння (n=88) УЗМ хромосомної патології плода виявлені в 4,8 % випадків, у 54,8 % вагітних патології при УЗД не виявлено, у 40,4 % обстеження не проводилося.

У групі контролю (n=59) УЗД у першому триместрі вагітності проведено у 92,4 % пацієнток, патології при обстеженні не виявлено.

У другому та третьому триместрах вагітності УЗД виконано в основній групі у 77,9 % жінок. Кістозна гігрома шиї у поєднанні з іншими УЗМ виявлена у 4,9 % випадків, у 37,5 % з них виявлені хромосомні аномалії. У 1,2 % випадків діагностовано синдром Шершевського — Тернера та структурні зміни хромосом, при цьому кістозна гігрома поєднувалася у 1,2 % плодів з неімунною водянкою (при моносомії X і з багатоводдям).

Зміни форми черепа плода (брахіцефалія та доліхоцефалія) як поєднані ознаки виявлено в 1,8 і 1,2 % випадків відповідно, брахіцефалія відмічена як один з УЗМ при синдромі Едвардса, каріотип у решті випадків був нормальним.

Мікроцефалія діагностована як ізольована ознака в 0,6 % випадків, у поєднанні з іншими маркерами — в 1,8 %, змін каріотипу плода не виявлено.

Наступна група УЗМ хромосомних аномалій — це вродже-

ні вади серця. Як ізольована ознака ця вада трапилася у 4 (2,5 %) плодів, у 2 (50,0 %) із них виявлені хромосомні аномалії, в одному випадку — це синдром Дауна, в іншому — синдром Едвардса. У поєднанні з іншими маркерами вроджені вади серця зареєстровані у 15 (9,2 %) випадках, у 3 (20,0 %) з яких відмічені хромосомні аномалії. Спектр цих аномалій представлений таким чином: синдром Дауна (n=1) у поєднанні з гіпоплазією легенів; синдром Патау (n=1) у поєднанні з серединним розщепленням обличчя, гіпоплазією черв'яка мозочка, омфалоцеле; синдром Едвардса (n=1) у поєднанні з мікроцефалією, синдактилією і маловоддям. У 2 (13,3 %) із 15 випадків були виявлені структурні зміни хромосом, які поєднувалися зі збільшенням шийної складки й атрезією дванадцятипалої кишки. Гіперехогенні фокуси у шлуночках серця траплялися як поєднані УЗМ у 2 (13,3 %) випадках, акардія — в 1 (6,7 %) випадку у вигляді ізольованого маркера у плода з двійнят, патології хромосом при цьому не виявлено.

При проведенні аналізу структури УЗМ в 1,9 разу частіше відмічено поєднання кількох маркерів порівняно з ізольованими змінами, хромосомні аномалії виявлені у 13,3 % випадків при ізольованих УЗМ і в 9,4 % — при поєднанні кількох УЗМ. Найбільша питома вага у структурі всіх УЗМ належить вродженим вадам серця (11,7 %), серед них відмічено високий рівень хромосомних аномалій — 57,1 % при ізольованих вроджених вадах серця і 20,7 % при поєднанні їх з іншими УЗМ. Випадків гідроцефалії виявлено 8,5 %, проте хромосомної патології при цьому не зафіксовано. Такі маркери, як кісти судинних сплетень, діафрагмальна грижа, багатоводдя, гіпоплазія носової кістки, ізольовано траплялися в поодиноких випадках, проте у



100 % при цьому виявлені хромосомні аномалії. Атрезія дванадцятипалої кишки, кишкова непрохідність, кістозно-аденоматозні ВВР легенів поєднувалися з хромосомними аномаліями у 50 % випадків. Високий рівень хромосомної патології відмічено при затримці росту плода (66,7 %) і кістозній гігromії шиї (37,7 %) у поєднанні з іншими УЗМ.

Аналізуючи дані дослідження на сироваткові маркери вагітних в основній групі та групі порівняння, можна зробити висновок, що зниження PAPР виявлялося у двох групах приблизно з однаковою частотою (30,8 і 34,3 % відповідно; $p > 0,01$), підвищення даного біохімічного маркера вдвічі частіше відмічалось у групі порівняння (10,3 і 20,0 %).

Зниження АФП спостерігалось у 6,4 % випадків у основній групі, у групі порівняння — у 12,5 % ($p > 0,01$), підвищення цього маркера відмічалось в основній групі у 32,3 % вагітних і у 18,8 % жінок у групі порівняння ($p > 0,01$). Зміни ХГЛ у бік зниження було виявлено в 20,0 % жінок в основній групі та в 12,9 % — у групі порівняння ($p > 0,01$), у бік підвищення — у 46,7 і 51,6 % відповідно ($p > 0,01$), тобто зміни сироваткових маркерів виявлялися у двох групах приблизно з однаковою частотою.

З метою встановлення діагностичної значущості показників сироваткових маркерів вагітності були визначені їх чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного результату (ПЦП) і прогностична цінність негативного результату (ПЦН) для вроджених аномалій у цілому, а також для окремих груп ВВР і хромосомних аномалій.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що сироваткові маркери вагітності при вроджених аномаліях мають відносно невисоку чутливість і високу специфічність: чутливість коливалася від 0,07 до

0,38, при цьому найбільшою чутливістю характеризувалося зниження PAPР (0,38), а найменшою — зниження АФП (0,07). Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що сироваткові маркери вагітності мають високу специфічність (від 0,44 до 0,91), найбільша специфічність установа для підвищення АФП (0,91), а також для зниження ХГЛ і АФП (0,88 і 0,81 відповідно), найменша специфічність характерна для підвищення ХГЛ (0,44).

Прогностична цінність негативного результату визначена як відносно стабільна величина практично для всіх сироваткових маркерів (від 0,5 до 0,59), найбільша — для зниження PAPР і найменша — для підвищення і зниження АФП. Прогностична цінність позитивного результату була найвищою при збільшенні АФП (0,76) і найменшою — при зниженні цього маркера (0,25).

У підгрупі вагітних із множинними ВВР результати біохімічного скринінгу були такими: PAPР від 0,1 до 3,2 MOM, у середньому — 0,9 MOM; АФП — від 0,65 до 5,1 MOM, середнє значення — 2,1 MOM; ХГЛ — від 0,3 до 3,1 MOM, у середньому — 1,5 MOM.

У половини пацієток з множинними ВВР (50,0 %) відмічені зміни PAPР менше 0,5 MOM, збільшення даного сироваткового маркера понад 2 MOM — у 17,2 % випадків. У решті 33,4 % випадків значення PAPР відповідало нормальному рівню. У даній підгрупі пацієток збільшення АФП понад 2 MOM відмічалось у 50,0 % випадків, у решті пацієток АФП був нормальним. Зміни ХГЛ менше 0,5 MOM відмічено у 14,1 % обстежених пацієток, у третини вагітних (33,3 %) ХГЛ перевищував 2 MOM, нормальний рівень даного сироваткового маркера вагітності відмічений у 50,0 % випадків.

Показники PAPР у підгрупі пацієток із хромосомною патологією у плода змінювалися в

межах від 0,28 до 1,0 MOM, становлячи у середньому 0,4 MOM; рівень АФП — від 0,4 до 1,1 MOM, середнє значення — 1,1 MOM; ХГЛ — від 0,22 до 3,1 MOM, у середньому — 0,9 MOM.

У цій підгрупі зареєстровано такі відхилення сироваткового маркера від нормативного значення: рівень PAPР менше 0,5 MOM відмічено у половини вагітних (50,0 %), збільшення понад 2 MOM не зареєстровано, у 50,0 % обстежених показник PAPР відповідав нормі. Рівень АФП менше 0,5 MOM виявлено у чверті пацієток (25,0 %), більше 2 MOM — у такої ж кількості (25,0 %), тобто нормальні значення АФП мали 50,0 % обстежених вагітних. Показники ХГЛ були такими: у 43,3 % зареєстровано зниження рівня даного маркера менше 0,5 MOM, підвищення більше 2 MOM відмічено у 29,1 %, у решті пацієток (28,4 %) показники ХГЛ відповідали нормі.

Під час аналізу сироваткових маркерів при різних ВВР у плода було встановлено, що при вадах розвитку нервової системи спостерігалася характерна зміна АФП у бік збільшення (у середньому — 2,6 MOM), при цьому в підгрупі з відкритими дефектами нервової трубки середній рівень АФП сягав 2,8 MOM. Збільшення АФП понад 2 MOM відмічалось у 50,0 % випадків, при цьому у половини з них рівень АФП перевищував 4,7 MOM. Більш ніж у половини пацієток з ВВР нервової системи (58,2 %) відмічені відхилення PAPР від норми. Зміни ХГЛ зареєстровано у 23,3 % обстежених пацієток.

У підгрупі вагітних із ВВР системи травлення у результаті біохімічного скринінгу відмічені зміни АФП (середнє значення — 2,4 MOM), ХГЛ (у середньому — 2,1 MOM), особливо при відкритих дефектах передньої черевної стінки (гастрошизис, омфалоцеле), причому АФП більше 2 MOM від-



мічено у 50,0 % пацієнок. Рівень PAPP був змінений у 50,0 % вагітних, ХГЛ відрізнявся від норми у 45,5 % випадків.

При ВВР сечостатевої системи найбільш характерними були зміни ХГЛ (54,4 %) і PAPP (40,2 %). Збільшення і зменшення АФП від нормативних значень відмічалось в 16 % випадків.

У підгрупі вагітних із ВВР кістково-м'язової системи виявлено високий рівень АФП — у середньому 3,1 МОМ. Змінений PAPP у даній групі зареєстровано у 71,1 % випадків, у 30,4 % жінок виявлено зміни АФП і ХГЛ.

Найбільші зміни сироваткових маркерів вагітності у групі вагітних із множинними ВВР відмічені щодо АФП (середнє значення — 2,1 МОМ), збільшення АФП понад 2 МОМ зареєстровано у 50,0 % випадків. У 67,7 % пацієнок відмічені відхилення PAPP. Зміни ХГЛ мали 47,3 % обстежених пацієнок.

Характерними у групі пацієнок із хромосомною патологією у плода зареєстровані зміни PAPP (у середньому — 0,4 МОМ), рівень PAPP менше 0,5 МОМ відмічався у половині вагітних (50,0 %), у половині обстежених був змінений і рівень АФП. Показник ХГЛ змінювався у 71,3 % випадків, причому частіше (43,3 %) траплялося зниження рівня даного сироваткового маркера вагітності менше 0,5 МОМ.

Внаслідок аналізу діагностичної цінності показників, що вивчалися, можна зробити висновок, що найбільшою чутливістю серед сироваткових маркерів характеризується підвищення АФП при ВВР нервової системи (0,83), зниження PAPP при множинних ВВР (0,75), зменшення PAPP при ВВР кістково-м'язової системи (0,67), зниження і підвищення ХГЛ при хромосомних аномаліях (0,67). Під час аналізу змін сироваткових маркерів вагітності встановлена їх висока специфіч-

ність практично для всіх видів вроджених аномалій (від 0,53 для зниження PAPP при більшості вроджених аномалій до 0,95 для підвищення ХГЛ при ВВР системи травлення). Крім того, встановлена низька ПЦН результатів цих маркерів, найбільша ПЦП результату відмічена для підвищення АФП при ВВР нервової системи (0,55).

Висновок

Результати проведених досліджень свідчать, що ультразвукові маркери посідають провідне місце у ранній діагностиці вроджених вад розвитку і хромосомних аномалій. При вивченні структури ультразвукових маркерів в 1,9 рази частіше відмічено поєднання кількох вад порівняно з ізольованими змінами, хромосомні аномалії виявлені у 13,3 % при ізольованих ультразвукових маркерах і в 9,4 % — при поєднанні кількох. Найбільша питома вага у структурі всіх ультразвукових маркерів належить вродженим вадам серця (11,7 %), серед них відмічено високий рівень хромосомних аномалій — 57,1 % при ізольованих вроджених вадах і 20,7 % при поєднанні їх з іншими ультразвуковими маркерами. Високий рівень хромосомної патології зареєстровано при затримці розвитку плода (66,7 %) і кістозній гігromі шиї (37, %) у поєднанні з іншими ультразвуковими маркерами. Специфічні відхилення від норми сироваткових маркерів вагітності при різних видах вроджених вад розвитку мали 16–71 % пацієнок, поєднані зміни сироваткових маркерів вагітності відмічені у 19,2 % випадків в основній групі пацієнок і в 10,0 % — у групі порівняння. Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму прогностичних заходів у жінок з чинниками ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной

патологии плода в 1 триместре беременности. Опыт работы за 4 года / Е. С. Некрасова, Ю. А. Николаева, Т. К. Кашеева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, вып. 1. — С. 28–34.

2. Галкина О. Л. Прогностическая значимость эхографических и биохимических маркеров хромосомных аномалий как критерий оценки тактики ведения пациенток, угрожаемых по рождению детей с врожденными и наследственными заболеваниями / О. Л. Галкина // Пренатальная диагностика. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 233–235.

3. Демидов В. Н. Ультразвуковая и иммуноферментная диагностика пороков развития передней брюшной стенки и диафрагмы плода / В. Н. Демидов, А. М. Стыгар, В. А. Бахарев // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 7. — С. 31–34.

REFERENCES

1. Nekrasova E.S., Nikolayeva Yu.A., Kashcheeva T.K., Kuznetsov T.V., Baranov V.S. Introduction of the algorithm of the combined screening of the fetal chromosomal pathology in the 1st term of pregnancy. Work experience in 4 years. *Zhurnal akusherstva i zhen'skikh boleznei* 2007; LVI, Iss. 1: 28-34.

2. Galkina O.L. Prognostic significance of the echographic and biochemical markers of chromosomal anomalies as the criterion of evaluation of the tactics of conducting patients, threatened on the congenital and hereditary diseases children births. *Prenatal'naya diagnostika* 2007; 6 (3): 233-235.

3. Demidov V.N., Stygar A.M., Bakharev V.A. Ultrasonic and immunoenzyme diagnostics of the fetal front abdominal wall and diaphragm developmental defects. *Akusherstvo i ginekologiya* 2008; 7: 31-34.

Надійшла 11.07.2014



Е. С. Бурячківський, А. І. Даниленко

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ЦИТОКІНІВ У ТКАНИНІ ПЛАЦЕНТИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.36/06:616.98:578.828.6]-577.218

Э. С. Бурячковский, А. И. Даниленко

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКИНОВ В ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучены особенности экспрессии интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-1 β) в структурах плацентарного барьера ВИЧ-инфицированных женщин с разными путями заражения. Проведен анализ течения беременности, родов, перинатального периода, морфологическое и иммуногистохимическое исследование последов. При микроскопическом исследовании выявлены патологическая незрелость плаценты, выраженные гемодинамические нарушения, воспалительные процессы в последе.

Исследование относительной плотности клеток-продуцентов цитокинов показало, что во всех основных группах наблюдений отмечена тенденция к уменьшению этого показателя среди клеток-продуцентов провоспалительных ИЛ-2 и ИЛ-1 β , а также увеличение относительной плотности клеток-продуцентов противовоспалительного ИЛ-4, особенно в группе с неинъекционным путем заражения — (3,30 \pm 0,29) %.

Выявленные структурные и иммуногистохимические изменения последа свидетельствуют о развитии плацентарной недостаточности во всех случаях и выраженных иммунопатологических изменениях, что крайне неблагоприятно отразилось на состоянии новорожденного ребенка.

Ключевые слова: плацента, ВИЧ-инфекция, патоморфология, цитокины.

UDC 618.36/06:616.98:578.828.6]-577.218

E. S. Buryachkivskyy, A. I. Danilenko

FEATURES OF CYTOKINE EXPRESSION IN THE PLACENTAL TISSUE OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

HIV infection in pregnant women often becomes the cause of chronic inflammation in all organs and systems, including the placenta and significantly increases the level of vertical transmission of the virus. In the pathogenesis of inflammatory processes, especially in the presence of HIV, cytokines play an important role. Thus, the study of the morphofunctional state of the afterbirth in HIV infection facilitates identification of causes and mechanisms of placental insufficiency, as well as successful pathogenetic therapy and prophylaxis. The purpose of the research is evaluation of interleukin expression (IL-2, IL-4 and IL-1 β) in the structures of the placental barrier in HIV-infected women. The course of pregnancy, childbirth and perinatal period were studied and analyzed, as well as morphological immunohistochemical tests of afterbirths were made.

The material was presented by 55 cases of pregnancy, of which 10 cases were with the physiological course (10 afterbirths). The rest were divided into three groups, depending on the route of HIV infection and the use of antiretroviral therapy.

On microscopic examination abnormal placental immaturity, significant hemodynamic abnormalities and inflammatory processes in the afterbirths were revealed.

Investigation of the relative density of cytokine-producing cells showed that all the major groups of observations showed a tendency for a decrease in this indicator among proinflammatory IL-2 and IL-1 β cell-producers, as well as an increase in the relative density of anti-inflammatory IL-4 cell-producers, especially in the group without injecting the infection — (3.30 \pm 0.29)%. Thus, the identified structural changes in the placenta and immunohistochemical changes in the afterbirths indicate the development of placental insufficiency in all cases and significant immunopathological changes, that negatively affect the condition of the newborn child.

Key words: placenta, HIV infection, pathomorphology, cytokines.

Останніми роками значно зросла частота внутрішньоутробних інфекцій, що зумовлено погіршенням соціально-економічних умов у сім'ях, зміною репродуктивної поведінки жінок та іншими факторами.

Серед причин, що викликають розвиток плацентарної недостатності, значну частину становлять гострі й хронічні інфекції матері, найактуальнішою з яких є ВІЛ-інфекція.

У вагітних з ВІЛ-інфекцією розвиток плацентарної недо-

статності та негативний вплив на внутрішньоутробний стан плода багато в чому залежать від збереження і можливості реалізації компенсаторно-протостосувальних реакцій плаценти.

ВІЛ-інфекція призводить до розвитку хронічного запалення



в усіх органах і системах, у тому числі в плаценті, що значно підвищує рівень вертикальної трансмісії вірусу [4].

З даних літератури відомо, що в патогенезі запальних процесів, особливо за наявності ВІЛ-інфекції, значну роль відіграють цитокіни.

За наявності ВІЛ-інфекції порушується синтез цитокінів, які продукуються субпопуляціями Т4-лімфоцитів (T_{x_1} і T_{x_2}). Секреція ІЛ-1 β , ІЛ-2 і γ -інтерферону (прозапальні), що беруть участь у реалізації клітинного імунітету, безперервно зменшується, а секреція ІЛ-4 (проти запальний), що бере участь в реалізації гуморального імунітету, — підвищується [1].

Таким чином, дослідження морфофункціонального стану посліду при ВІЛ-інфекції сприяє виявленню причин і механізмів розвитку плацентарної недостатності, успішному проведенню патогенетичної терапії та її профілактиці.

Мета дослідження — вивчити особливості експресії ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-1 β у структурах плацентарного бар'єру ВІЛ-інфікованих жінок.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було створено такі групи спостереження: 1-ша група (контрольна) — 10 послідів, отриманих від здорових жінок; 2-га група — 20 послідів від 20 жінок з ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження), які не отримували специфічного протівірусного лікування; 3-тя група — 15 послідів від 15 жінок з ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження), які отримували специфічне протівірусне лікування; 4-та група — 10 послідів від 10 жінок з ВІЛ-інфекцією (неін'єкційний спосіб зараження).

Проведено аналіз перебігу вагітності, пологів, перинатального періоду, морфологічне дослідження послідів.

Мікроскопічне дослідження послідів здійснювали за допо-

могою загальноновизнаних методик забарвлення препаратів.

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах завтовшки 5–6 мкм непрямым і прямим методами Кунса за методикою Brosnan (1979). Клітини-продуценти інтерлейкінів визначали за допомогою мишачих моноклональних антитіл (МКА) до ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4 фірми Novocastra Laboratories Ltd. Як люмінесцентну мітку використовували F(ab)-2 — фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, які були мічені флюоресцеїнізотіоціанатом (ФІТЦ). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі "Axioskop 40" (Carl Zeiss, Німеччина). Підраховували відносну щільність розміщення інтерлейкінпродукуючих клітин у полі зору $\times 400$. Отримані дані перераховували на 100 клітин.

Морфометричний підрахунок структур плаценти здійснювали з використанням двадцятичоткової сітки при збільшенні $\times 200$. Визначали питому вагу таких елементів плаценти:

- 1) хоріальної пластинки;
- 2) базальної пластинки;
- 3) міжворсинчастого простору, вільного від крововиливів;
- 4) міжворсинчастого простору з крововиливами;
- 5) фібриноїду;
- 6) строми термінальних ворсин;
- 7) строми середніх і великих ворсин;
- 8) капілярів термінальних ворсин;
- 9) судин середніх і великих ворсин;
- 10) синцитіокапілярних мембран;
- 11) епітелію термінальних ворсин;
- 12) епітелію середніх і великих ворсин;
- 13) функціонально активних синцитіальних вузлів;
- 14) функціонально неактивних синцитіальних вузлів;
- 15) позаворсинчастого цитотрофобласта;

16) крововиливів у струму ворсин;

17) інфарктів і псевдоінфарктів;

18) кальцифікатів;

19) дистрофічно зміненої строми;

20) осередків запалення;

21) тромбозу міжворсинчастого простору.

Отримані в результаті досліджень цифрові дані опрацьовувалися методами математичної статистики за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel та Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Результати вважали вірогідними, якщо імовірність відмінності була менше 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Мікроскопічне дослідження виявило виражені гемодинамічні, інволютивно-дистрофічні та компенсаторно-приспосувальні зміни, запальні процеси й ознаки патологічної незрілості плаценти.

Мікроморфометричне дослідження плацент засвідчило, що міжворсинчастий простір у всіх основних групах звужений за рахунок гемодинамічних розладів, нагромадження фібриноїду та запальної інфільтрації. Водночас в основних групах (2-га–4-та) відзначається збільшення відносного об'єму материнського і плодового фібриноїду, але максимальний об'єм обох типів фібриноїду виявляється в 2-й групі спостережень. У всіх групах спостерігається тенденція до збільшення відносного об'єму строми ворсин із гіперплазією стромальних клітин у ворсинах дрібного та середнього калібру, з одного боку, і як наслідок посиленого утворення колагену в струмі ворсин із подальшими склеротичними змінами — з другого.

Поряд зі зростанням відносного об'єму строми ворсин також спостерігається збільшення відносного об'єму судинного русла ворсинчастого хоріо-



на порівняно з контрольною групою — $(9,10 \pm 0,23)$ %, що максимально виражено у 2-й групі спостережень — $(14,40 \pm 0,23)$ %, менше виражено у 3-й групі — $(10,50 \pm 0,29)$ % і мінімально зростає у 4-й групі — $(9,90 \pm 0,38)$ %. Це зумовлено, у першу чергу, гемодинамічними розладами у вигляді розширення судин і переповнення їх кров'ю. Крім того, у 2-й групі спостережень відзначаються ознаки неоангіогенезу у ворсинах середнього та дрібного калібру, що також сприяє збільшенню судинного компонента ворсинчастого хоріона.

У всіх основних групах дослідження відзначається зменшення відносного об'єму синцитіального епітелію, при цьому мінімальний показник виявлено у 2-й групі — $(5,85 \pm 0,21)$ %. Достатньо низьким він виявився і у 3-й групі — $(7,20 \pm 0,28)$ %, тимчасом як у 4-й групі — $(8,00 \pm 0,26)$ % — цей показник незначно відрізнявся від контрольного — $(8,70 \pm 0,21)$ %. Зменшення відносного об'єму синцитіального епітелію може бути зумовлене як десквамативними змінами, так і фібриноїдним його перетворенням на тлі слабко виражених проліферативних процесів. Останнє підтверджується незначними компенсаторно-адаптаційними процесами, зокрема відносним об'ємом синцитіальних вузликів.

Як відомо, затримка дозрівання ворсин є однією з неспецифічних морфологічних ознак, що відображають імунологічні процеси, які відбуваються в плаценті в результаті взаємодії між організмом вагітної жінки й ембріоном. За умов ін'єкційного ураження ВІЛ-інфекцією без специфічного лікування в організмі вагітної жінки відбуваються більш виражені патологічні процеси порівняно з жінками, які отримували таку терапію, та з жінками із ВІЛ-інфекцією за умов неін'єкційного зараження. Тому максимальний ступінь порушення

дозрівання ворсинчастого хоріона виявлено у 2-й групі спостережень — $(7,00 \pm 0,20)$ % у вигляді значно збільшеного показника відносного об'єму незрілих ворсин (у плацентах контрольної групи досліджень вони відсутні). Досить велика кількість незрілих ворсин знайдена і в 3-й групі — $(4,00 \pm 0,26)$ %, тимчасом як мінімально зріс показник відносного об'єму незрілих ворсин у 4-й групі — $(2,4 \pm 0,3)$ %. Різниця між групами вірогідна ($p < 0,05$). Інволютивні процеси у вигляді інфарктів, кальцинозу та ворсин, що склеєні фібриноїдом, вірогідно нарастають у всіх основних групах (2-га–4-та).

Запальна інфільтрація максимально виражена у 2-й групі — $(0,60 \pm 0,11)$ %, потім у 4-й групі — $(0,50 \pm 0,22)$ % і вірогідно відрізняється ($p < 0,05$) у 3-й групі, де вона є мінімальною — $(0,26 \pm 0,15)$ %. Можливо, це є результатом специфічного лікування, яке одержували пацієнтки 3-ї групи.

Проте різноманітність патоморфологічних змін можна розцінювати не як відповідь на безпосередню дію ВІЛ чи його антигенів, а як неспецифічну реакцію, що виникає на тлі пригнічення імунної відповіді

та зниження резистентності організму вагітної та зумовлюється іншими чинниками [5].

Враховуючи вищезазначене, ми провели імуногістохімічне дослідження плаценти із МКА до ІЛ-2, ІЛ-1 β (прозапальні) та ІЛ-4 (протизапальний) у плацентах 2, 3 та 4-ї груп порівняно з контролем. Отримані результати виявилися неоднорідними, незважаючи на те, що в усіх випадках була діагностована ВІЛ-інфекція.

Серед клітин запальних інфільтратів у децидуальній оболонці, а також у ворсинчастому хоріоні та міжворсинчастому просторі виявляються клітини-продуценти ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-1 β . Частіше ці клітини мають вигляд невеликих скупчень, що складаються із 3–4 клітин, також спостерігаються і поодинокі екземпляри. Відносні об'єми вищезгаданих клітин у препаратах плаценти подано на рис. 1.

Кількість клітин-продуцентів ІЛ-2 знижена в усіх групах, максимально — у 4-й групі пацієнтів з ВІЛ-інфекцією з неін'єкційним способом зараження — $(0,70 \pm 0,15)$ %, потім у 2-й групі пацієнтів з ВІЛ-інфекцією з ін'єкційним способом зараження без лікування — $(0,80 \pm 0,22)$ %

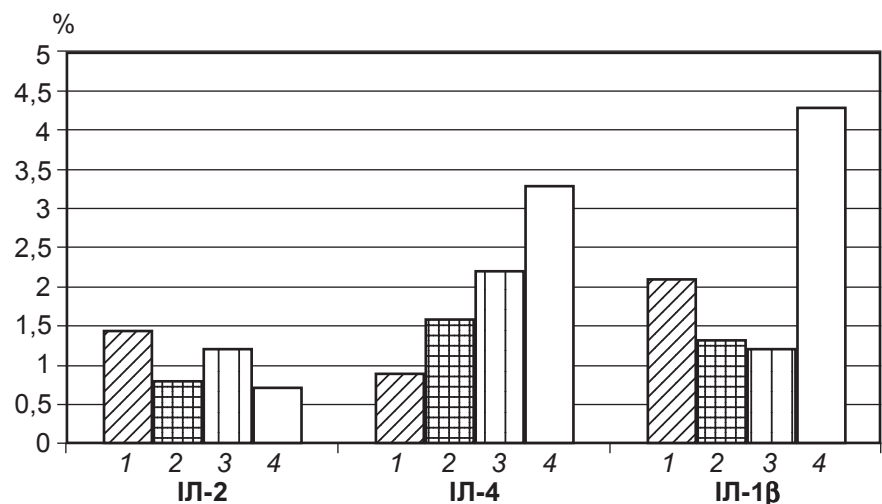


Рис. 1. Відносні об'єми клітин-продуцентів цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-1 β у ворсинчастому хоріоні плацент груп, що досліджуються, %: 1 — контроль (1-ша група); 2 — ВІЛ-інфекція, ін'єкційний спосіб зараження без лікування (2-га група); 3 — ВІЛ-інфекція, ін'єкційний спосіб зараження з лікуванням (3-тя група); 4 — ВІЛ-інфекція, неін'єкційний спосіб зараження (4-та група)

і мінімальне зниження порівняно з контролем — $(1,44 \pm 0,37)$ % спостерігається у 3-й групі пацієнтів з ВІЛ-інфекцією з ін'єкційним способом зараження з лікуванням — $(1,20 \pm 0,14)$ %.

За даними літератури, для ВІЛ-інфекції характерний дефіцит ІЛ-2 [2; 3]. Наше дослідження підтверджує вищезазначене щодо місцевих імунних реакцій у плаценті. Підвищення кількості ІЛ-2 продуцентів у групі ВІЛ-інфікованих з ін'єкційним способом зараження з лікуванням, на нашу думку, зумовлене специфічною терапією.

У всіх групах, згідно з нашими дослідженнями місцевих імунних реакцій, у межах плаценти зростає активність протизапального цитокіну ІЛ-4. При цьому відносний об'єм клітин-продуцентів ІЛ-4 максимально підвищений у 4-й групі ВІЛ-інфікованих з неін'єкційним способом зараження — $(3,30 \pm 0,29)$ %. Достатньо високий показник відносного об'єму клітин-продуцентів ІЛ-4 спостерігається також у 3-й групі ВІЛ-інфікованих з ін'єкційним способом зараження з лікуванням — $(2,20 \pm 0,28)$ %, тимчасом як у 2-й групі пацієнтів з ВІЛ-інфекцією з ін'єкційним способом зараження без лікування активність ІЛ-4 продуцентів вірогідно ($p < 0,05$) нижча, ніж у 4-й і 3-й групах спостережень — $(1,60 \pm 0,11)$ %, але вірогідно вища, ніж у контрольній — $(0,89 \pm 0,26)$ %. За даними літератури, при ВІЛ-інфекції спостерігається активація продукції ІЛ-4 [2]. Можливо, вживання наркотичних речовин сприяє гальмуванню активності клітин-продуцентів ІЛ-4.

Важливі результати одержані щодо клітин-продуцентів прозапального цитокіну ІЛ-1 β . При дослідженні тканини плацент групи контролю цей показник становить $(2,1 \pm 0,3)$ %. Вірогідне збільшення популяції клітин-продуцентів ІЛ-1 β спостерігається у запальних інфільтраціях плацент при ВІЛ-

інфекції з неін'єкційним способом зараження — $(4,30 \pm 0,33)$ %, що відповідає даним літератури, які вказують на те, що через постійну активацію мононуклеарів при ВІЛ-інфекції спостерігається гіперфункція прозапального цитокіну (ІЛ-1 β) [3]. Водночас, за нашими даними, при ВІЛ-інфекції з ін'єкційним способом зараження без лікування — $(1,30 \pm 0,07)$ % і при ВІЛ-інфекції з ін'єкційним способом зараження з лікуванням — $(1,20 \pm 0,22)$ % виявлено вірогідне зменшення відносного об'єму цих клітин. Ймовірно, це пов'язано з токсичним впливом на організм вагітних жінок вживання наркотичних речовин за умов ін'єкційного способу.

Привертає увагу той факт, що у 4-й групі (ВІЛ-інфекція за умов неін'єкційного способу зараження) спостерігаються виражені склеротичні процеси у ворсинчастому хоріоні. Можливо, це пов'язано з максимальною активацією саме у цій групі спостережень клітин-продуцентів ІЛ-1 β . Відомо, що ІЛ-1 β здатний стимулювати проліферацію і диференціювання фібробластів, посилювати їх функціональну активність і навіть перемикає на синтез іншого колагену.

З даних літератури відомо, що при неускладненому перебігу вагітності виявляється низький рівень ІЛ-1 β [7]. З другого боку, дефіцит клітин-продуцентів ІЛ-1 β у ворсинчастому хоріоні 2-ї та 3-ї груп (порівняно з контролем і 4-ю групою) може відігравати певну роль у порушенні дозрівання ворсинчастого хоріона [6], що підтверджується як показником відносного об'єму незрілих ворсин, так і особливостями колагеноутворення.

Висновки

Проведене дослідження дозволило встановити структурні зміни послідів при ВІЛ-інфекції з наявністю патологічної незрілості плаценти у вигляді знач-

них скупчень недиференційованих проміжних ворсин у групі жінок з ін'єкційним шляхом зараження без лікування (відносний об'єм ворсин дорівнює $(7,00 \pm 0,20)$ %), домінування проміжних диференційованих ворсин у групі жінок з ін'єкційним шляхом зараження з лікуванням (відносний об'єм ворсин — $(4,00 \pm 0,26)$ %) та поодиноких проміжних недиференційованих ворсин у групі жінок з неін'єкційним шляхом зараження (відносний об'єм ворсин — $(2,4 \pm 0,3)$ %).

Гістологічне дослідження плацент при ВІЛ-інфекції виявило зменшення міжворсинчастого простору за рахунок гемодинамічних розладів, скупчення фібриноїду та запальної інфільтрації: відносний об'єм міжворсинчастого простору в групі з ін'єкційним шляхом зараження без лікування становить $(28,95 \pm 0,41)$ %; з лікуванням — $(33,4 \pm 0,5)$ %; у групі з неін'єкційним шляхом зараження — $(34,50 \pm 0,34)$ %.

Установлено, що в усіх основних групах спостережень наявна тенденція до зменшення відносної щільності клітин-продуцентів прозапальних ІЛ-2 та ІЛ-1 β і збільшення відносної щільності клітин-продуцентів протизапального ІЛ-4, особливо у групі з неін'єкційним шляхом зараження — $(3,30 \pm 0,29)$ ум. од., що свідчить про наявність виражених імунопатологічних змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гунько Б. А. Імунні феномени і ВІЛ-інфекція / Б. А. Гунько // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2012. — № 4. — С. 50–52.
2. Соколова Ю. В. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции / Ю. В. Соколова, Л. П. Сизякина // Имунология. — 2007. — № 6. — С. 324–327.
3. Сотниченко С. А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции / С. А. Сотниченко // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 5. — С. 13–15.
4. Старець О. О. Комплексний мультидисциплінарний підхід як під-



ґрунта проведення профілактики передачі ВІЛ матері до дитини та ведення ВІЛ-інфікованих дітей / О. О. Старець, Н. В. Котова // Інтегративна антропология. – 2009. – № 1. – С. 22–25.

5. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений : практ. руководство / В. А. Цинзерлинг, В. Ф. Мельникова. – СПб. : Элби СПб., 2002. – 352 с.

6. Atamas S. P. Complex cytokine regulation of tissue fibrosis / S. P. Atamas // Life Science Journal. – 2002. – Vol. 72, N 6. – P. 631–643.

7. Morphologic changes in the placentas of HIV-positive women and their association with degree of immune suppression / A. Vermaak, G. B. Theron, P. T. Schubert [et al.] // International Journal of Gynecology and

Obstetrics. – 2012. – Vol. 119, N 3. – P. 239–243.

REFERENCES

1. Hunko B.A. The immune phenomenon and HIV infection. *Klinichna imunohiyya. Alerholohiyya. Infektolohiyya* 2012; 4: 50-52.

2. Sokolova Yu.V., Siziakina L.P. Features of secretion cytokines and their receptions in dynamics of HIV infection. *Immunologiya* 2007; 6: 324-327.

3. Sotnichenko S.A. Features production of cytokines during HIV infection. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya* 2006; 5: 13-15.

4. Starets O.O., Kotova N.V. Integrated multidisciplinary approach as the basis approach carrying out prevention of transfer of HIV of mother to the child and maintaining HIV of the in-

fectured children. *Intehratyvna antropologiya* 2009; 1: 22-25.

5. Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. *Perinatalnyie infektsii: voprosyi patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy: prakt. rukovodstvo* [Perinatal infections: pathogenesis questions, morphological diagnostics and clinic-morphological comparisons: pract. management]. Saint Petersburg, Elbi SPb, 2002. 352 p.

6. Atamas S.P. Complex cytokine regulation of tissue fibrosis. *Life Science Journal* 2002; 72 (6): 631-643.

7. Vermaak A., Theron G.B., Schubert P.T. et al. Morphologic changes in the placentas of HIV-positive women and their association with degree of immune suppression. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012; 119 (3): 239-243.

Надійшла 21.08.2014

УДК 618-14-006.363.03-092-084

М. Б. Запорожченко

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618-14-006.363.03-092-084

М. Б. Запорожченко

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ТИПА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Цель работы — проведение патогенетического обоснования профилактики лейомиомы матки пролиферативного типа у женщин репродуктивного возраста. Обследовано 327 женщин репродуктивного возраста. У родственников I–II поколений лейомиома матки встречалась в 78,6 % случаев. Развитие лейомиомы у женщин репродуктивного возраста сопровождается дисмикрозом. Проблема низкой эффективности профилактических мероприятий лейомиомы матки связана с отсутствием ее этиологической направленности, недостаточного понимания ключевых механизмов образования опухолевого процесса и его роста как мультифакторной патологии, в генезе которого лежат сложные взаимоотношения между генетическими и экологическими факторами. Этапная профилактика возникновения и роста лейомиомы, особенно пролиферативного типа, в зависимости от периода жизни женщины целесообразна и патогенетически обоснована.

Ключевые слова: патогенетическое обоснование, профилактика, лейомиома матки, репродуктивный возраст.

UDC 618-14-006.363.03-092-084

М. В. Zaporozhchenko

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PREVENTIVE MANAGEMENT OF THE UTERINE LEIOMYOMA OF PROLIFERATIVE TYPE IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The problem of preventive management of uterine leiomyoma in general and its efficacy is widely discussed in the literature. Scientific researches confirm that great number of aetiological factors and pathogenetic mechanisms take part in formation of a benign tumour. Now there is no uniform algorithm of diagnostics, preventive management, therapeutic mode of conducting patients with uterine leiomyoma and concomitant pathology. The approach to a choice of preventive measures should be strictly individual and pathogenetically proved taking into account specific features of a



woman's organism at the molecular-genetic level, assessments of its reference state (hereditary predisposition, accompanying extragenital pathologies, characteristics of generative, reproductive functions). It is expedient to consider the age of a patient when the disease clinical form was diagnosed (a simple leiomyoma, uterine leiomyoma of proliferative type) at definition of complex stage of preventive management and the combined treatment of uterine leiomyoma.

The purpose of the work was carrying out pathogenetic substantiation of preventive management of the uterine leiomyoma of proliferative type in reproductive age women.

Materials and methods. 327 women of reproductive age have been observed. There were studied clinical-anamnestic data, family, somatic, obstetrics-gynecologic anamnesis, generative and reproductive function. There were carried out laboratory and instrumental investigation (level of sex hormones, diagnosis of sexually transmitted infections, there was made the method of polymerase chain reaction and IFA). The coagulating system of blood was investigated. There were made US of the small pelvis, dopplerometria of the uterus vessels, myomatous nodes. Quantitative definition of calcium, magnesium, manganese, zinc, iron level in blood was made with the atomic absorption method. Determination of alleles of genes of vascular-endothelial factor of growth, collagen type IV alpha 1, progesterone receptors was made with a method of polymerase chain reaction.

Results. The leiomyoma of uterus is met in relatives of I-II generations in 78.6% cases. Value of chance ratio of uterine leiomyoma development (odds ratio, OR) in the presence of polymorphism of genes of collagen type IV alpha 1, GST m1, vascular-endothelial factor of growth, receptors of progesterone in women of reproductive age is in confidence interval limits (CI 0.53–2.69; $p=0.95$). Development of the leiomyoma in reproductive age women is accompanied with dismicroelementosis. It is evolved the periods of woman's life: prenatal development, puberty, reproductive age for the purpose of individual preventive maintenance of occurrence of mutant forms of myocytes, leiomyoma development and its growth by proliferative type.

Conclusion. The problem of low efficacy of uterine leiomyoma prevention is associated with the absence of its aetiological orientation, insufficient understanding of key mechanisms of formation of tumoral process and its growth as multifactor pathology, in genesis of which there lies a complex of interrelations between genetical and ecological factors. Polymorphic alleles of genes are hereditary predisposition and risk factors of the uterine leiomyoma. The paramount mutation of a myocyte is a consequence of infringement of a tissue homeostasis which is sustained by the balanced metabolic process between cellular proliferation and apoptosis, which take place with an active participation of calcium, magnesium, manganese, zinc, iron. The stage prevention of incidence and growth of leiomyoma, especially of proliferative type, depending on the period of woman's life is expedient and pathogenetically proved.

Key words: pathogenetic substantiation, preventive maintenance, uterine leiomyoma, reproductive age.

Вступ

У літературі широко обговорюється можливість профілактики лейоміоми (міоми) взагалі та її ефективність. Виникнення цього питання є правомірним і має пояснення. Численні наукові дослідження підтверджують багатофакторність етіологічних чинників і патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини [1; 8].

У літературі не існує єдиної точки зору щодо тригерних чинників виникнення та росту вузлів матки. Переважна більшість відомих теорій цього захворювання набуває першочергового значення, що не викликає сумнів. Сучасні, більш глибокі дослідження на молекулярно-генетичному рівні постійно вдосконалюються. У процесі росту лейоміоми матки беруть участь понад 100 генів, кожний з яких має індивідуальні алелі (норма, наявність гомозиготно-

го, гетерозиготного поліморфізму) та рецептори, які є стимуляторами й інгібіторами фізіологічних і патологічних процесів [6; 7]. Вищенаведене та інші питання, можливо, і сприяли тому, що сьогодні немає єдиного алгоритму діагностики, профілактики, терапевтичної тактики ведення хворих з лейоміомою матки та поєднаною патологією [7; 8].

Проте підхід до вибору профілактичних заходів повинен бути суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки вихідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супровідної екстрагенітальної патології, характеристика генеративної, репродуктивної функцій) [2; 8].

Серед багатьох причинних факторів, які переважно притаманні жінкам репродуктивного

та більш пізнього віку, спільних для підлітків і дітей, є генетична детермінованість міоми матки у родичів I-II поколінь, яка виявляється у 2–3 рази частіше, ніж у популяції [1; 6].

При визначенні комплексного етапного комбінованого лікування хвороби додатково доцільно враховувати вік пацієнтки, у якому діагностовано хворобу, її клінічну форму (проста міома, проліферативного типу) [3–5].

Мета роботи — провести патогенетичне обґрунтування профілактики лейоміоми матки проліферативного типу у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням було 327 жінок репродуктивного віку, із них 21 практично здорова жінка (група I), 204 жінки з простою лейоміомою (група II), 102 — з лейоміомою проліфе-



ративного типу (група III). Вивчали клініко-анамнестичні дані, сімейний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, генеративну та репродуктивну функції. Проводили лабораторне обстеження залежно від фази менструального циклу — визначали рівень статевих гормонів, показники згортальної системи крові; діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), імуноферментний аналіз, ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, доплерометрію судин матки, міоматозних вузлів, кількісне визначення вмісту кальцію, магнію, марганцю, міді, цинку, заліза у суцільній крові атомно-абсорбційним методом.

Визначення варіантів алелів генів васкулярно-ендотеліального фактора росту, II фази детоксикації, колагену IV типу альфа-1; рецепторів прогестерону проводили методом ПЛР.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежуваних з лейоміомою матки становив $(26,5 \pm 12,8)$ року (від 18 до 35 років). Переважна більшість — 205 (62,7 %) жінок були віком 31–35 років, 85 (26,0 %) — 25–30 років, 25 (7,6 %) — 20–24 роки, віком менше 20 років — 12 (3,7 %). У родичів I–II поколінь міома матки відмічалася у 257 (78,6 %) випадках.

Особливу тривогу викликає виявлення лейоміоми матки (МКХ-10: Д.25.0–Д.25.9) у жінок репродуктивного віку, підлітків, дітей (онкопрофогляди, індивідуальне звернення пацієнтки, УЗ-візуалізація міоматозних вузлів розміром менше 1 см).

Загально визнано, що лейоміома розвивається з однієї м'язової клітини міоцита і є моноклональною. Початкова трансформація є наслідком множинної соматичної мутації нормального міоцита в мутантний. Проліферація лейоміоми — це

наслідок клональної експансії. Останніми роками визначено понад 100 генів, що регулюють ріст клітини міоми, процеси проліферації, диференціювання [4].

Частоту поліморфізму генів колагену тип IV альфа-1 (*COL1A1*), II фази детоксикації глутатіон-S-трансферази m1 (*GST m1*), васкулярно-ендотеліального фактора росту (*VEGF*), рецепторів прогестерону (*PROGINS PGR*) в обстежених жінок репродуктивного віку подано у табл. 1.

Поліморфні варіанти алелів генів колагену 4-го типу *COL1A1*, як гомозиготні, так і гетерозиготні за алелем А, у середньому виявлено у 184 (90,2 %) жінок групи II та у 95 (93,1 %) — групи III. Величина співвідношення шансів розвитку лейоміоми матки (odds ratio, OR) у групі II становила 2,5, у групі III — 2,6 і знаходилась у межах довірчого інтервалу (CI 0,53–2,69; $p=0,95$).

Поліморфні варіанти алелів гена *GST m1*, як гомозиготні, так і гетерозиготні за делеційним алелем 0, у середньому виявлено у 147 (72,1 %) жінок групи II та у 94 (92,2 %) — групи III. Величина співвідношення шансів розвитку лейоміоми матки (odds ratio, OR) у групі II становила 2,5, у групі III — 2,6 і ці показники знаходились у межах довірчого інтервалу (CI 0,53–2,69; $p=0,95$).

Сумарна частота поліморфізму гомозиготного генотипу G/G і гетерозиготного варіанта G/A за алелем А гена *VEGF* у групі II при простій лейоміомі сягала 91,2 %, у групі III при лейоміомі проліферативного типу — 90,7 %. Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) за групами II і III відповідно становила 1,9; 2,0. Шанси розвитку лейоміоми матки перебували в межах довірчого інтервалу (CI 0,53–2,19; $p=0,95$).

Поліморфні варіанти алелів гена рецептора прогестерону

Таблиця 1

Частота алелів генів колагену тип IV альфа-1, глутатіон-S-трансферази m1, васкулярно-ендотеліального фактора росту, рецепторів прогестерону у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, абс. (%)

Генотип	Група		
	I, n=21	II, n=204	III, n=102
Алелі гена <i>COL1A1</i> 6846 C/A			
C/C	15 (71,4)	20* (9,8)	7* (6,9)
A/A	1 (4,8)	105* (51,5)	59* (57,8)
C/A	5 (23,8)	79 (38,7)	36 (35,3)
Алелі гена ферменту <i>GST m1</i>			
+/+	10 (47,6)	57* (27,8)	8* (7,8)
0/0	2 (9,5)	113* (55,6)	74* (72,5)
+/0	9 (42,9)	34 (16,7)	20 (19,6)
Алелі гена <i>VEGF</i> 1154 G/A			
G/G	14 (66,7)	17* (8,3)	9* (8,8)
A/A	1 (4,8)	130* (63,7)	67* (65,7)
G/A	6 (28,6)	57 (27,9)	26 (25,5)
Алелі гена <i>PROGINS PGR</i>			
T1/T1	15 (71,4)	15* (7,5)	7* (6,9)
T2/T2	1 (4,8)	126* (61,8)	59* (57,8)
T1/T2	5 (23,8)	63 (30,9)	36 (35,3)

Примітка. * — $p < 0,01$ щодо контрольної групи.



Вміст кальцію, магнію, цинку, заліза у крові обстежених жінок

МЕ	Група		
	I, n=21	II, n=204	III, n=102
Ca, ммоль/л	2,85±0,01	2,91±0,01	3,01±0,01*
Mg, мкмоль/л	254,0±1,0	230,0±0,8	217,0±0,6*
Mn, мкмоль/л	224,0±0,9	200,0±0,7	187,0±0,8*
Zn, мкмоль/л	133,5±0,4	132,6±0,3	92,1±0,3*
Fe, мкмоль/л	22,10±0,04	21,20±0,04	14,90±0,04*

Примітка. * — $p < 0,05$ щодо групи I.

(PGR), як гомозиготні, так і гетерозиготні за алелем T2, у середньому виявлено у 189 (92,4 %) жінок групи II та у 95 (93,1 %) — групи III. Величина співвідношення шансів розвитку лейоміоми матки (odds ratio, OR) у групах II і III становила по 1,8 відповідно і знаходилась у межах довірчого інтервалу (CI 0,53–2,69; $p=0,95$).

Первинна мутація міоцита є наслідком порушення тканинного гомеостазу, який підтримується збалансованим метаболічним процесом між клітинною проліферацією й апоптозом. Останній перебігає за активної участі кальцію, магнію, марганцю, цинку, заліза (табл. 2) [3–5].

У суцільній крові жінок контрольної групи I вміст досліджуваних елементів узгоджується з регіональними показниками норми.

У групі III вміст кальцію у 1,1 разу перевищував показники контрольної групи, а концентрація магнію, марганцю, цинку, заліза була відповідно у 1,2; 1,2; 1,4; 1,5 рази меншою ($p < 0,05$), що розцінювалось як прояв дисмікроелементозу.

Вплив на організм негативних чинників за епігенетичним механізмом на рівні молекулярно-генетичних, дисметаболических порушень може проявлятися розвитком лейоміоми [8].

Вищенаведене пояснює нашу спробу виділити періоди життя жінки з метою індивідуалізованої профілактики виникнення мутантних форм міоцитів, розвитку із них лейоміоми та її росту за проліферативним типом: внутрішньоутробного розвитку, статевого дозрівання, репродуктивного віку, — що є логічним поясненням доцільності та обґрунтування етапної профілактики виникнення та росту лейоміоми, особливо проліферативного типу.

Перший етап. Оскільки зародок міоматозного вузла виникає ще в ембріональному періоді, то перший етап передбачає:

1. Обстеження: планування вагітності батьками; прекоцепційна підготовка майбутньої матері; захист «внутрішньоутробного пацієнта»; складання генетичного паспорту новонародженого, у тому числі визначення алелів генів колагену тип IV альфа-1, глутатіон-S-трансферази m1, васкулярно-ендотеліального фактора росту, рецепторів прогестерону; вмісту кальцію, магнію, марганцю, цинку, заліза; перинатальних інфекцій, особливо вірусної етіології.

2. Профілактична корекція гомеостазу: природне вигодування дитини матір'ю до 1–1,5 років; збалансоване харчування; активний спосіб життя; профілактика соматичної патології; вітамінотерапія у подальшому.

Другий етап. Обстеження дівчаток у підлітковому віці (за згодою батьків) після початку менархе.

Третій етап (період репродуктивного віку життя жінки). Установлення груп ризику на основі вивчення сімейного анамнезу щодо гінекологічної, соматичної патології, пухлинних процесів; визначення епігенетичних чинників; виявлення поліморфізму генів колагену тип IV альфа-1, глутатіон-S-трансферази m1, васкулярно-ендотеліального фактора росту, рецепторів прогестерону; вмісту кальцію, магнію, марганцю, цинку, заліза; виявлення інфекційних процесів статевих органів і сечовивідної системи; УЗД органів малого тазу.

Пацієнткам груп ризику з поліморфними алелями генів колагену тип IV альфа-1, глутатіон-S-трансферази m1, васкулярно-ендотеліального фактора росту, рецепторів прогестерону рекомендовано індивідуальні профілактичні заходи: активний здоровий спосіб життя, культура харчування (вживання у достатній кількості овочів, фруктів, продуктів рослинного походження), що сприятиме антиоксидантному ефекту та вітамінотерапії; щодобове вживання від 1,5 до 2,0 л рідини, що сприятиме профілактиці згущення крові; збалансоване харчування з дозованим вмістом вітамінів С, А, Е, макро-, мікроелементів (кальцій, магній, марганець, цинк, залізо) з метою профілактики порушень вуглеводного, ліпідного обміну, ожиріння, антиоксидантного захисту; профілактика інфекційних процесів статевих органів і сечовивідної системи, у тому числі захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), особливо вірусної та мікоплазмової етіології (особиста гігієна, упорядковане статеве життя); виключення абортів; запобігання різним травмам матки під час абортів, пологів, діагностичних вишкрібаний стінок порожнини матки; своєчасна корекція гормональних дисфункцій; етіопатогенетичне лікування та профілактика гінекологічних, запальних (інфекційних) захворювань, у тому числі ЗПСШ; своєчасна реалізація репродуктивної функції. За на-



явності вузлів на матці показані онкопрофогляди, УЗД кожні 6 міс., фітотерапія, терапія негормональними та гормональними препаратами.

Висновки

1. Проблема низької ефективності профілактичних заходів лейоміоми матки пов'язана з відсутністю її етіологічної спрямованості, недостатнім розумінням ключових механізмів утворення пухлинного процесу та його росту як мультифакторної патології, у генезі переважної більшості яких лежать складні взаємодіючі між генетичними (поліморфізм численних генів) і середовищними чинниками. Наявність поліморфних алелів генів є спадковою схильністю та факторами ризику лейоміоми матки.

2. Первинна мутація міоцита є наслідком порушення тканинного гомеостазу, який підтримується збалансованим метаболічним процесом між клітинною проліферацією й апоптозом, що перебігає за активної участі кальцію, магнію, марганцю, цинку, заліза.

Етапна профілактика виникнення та росту лейоміоми, особливо проліферативного типу, залежно від періоду життя жінки є доцільною та патогенетично обґрунтованою.

Перспективою подальших розробок буде поглиблене вивчення патогенетичних механізмів виникнення лейоміоми матки при порушеннях у системі гемостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бизова Т. Е. Сучасні уявлення про патогенез лейоміоми матки / Т. Е. Бизова, О. Ю. Севостьянова // Вісник української медичної науки. – 2008. – № 2. – С. 34–38.

2. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.

3. Ищенко А. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – М.: Изд. дом Видар, 2010. – С. 6–9; 19–27.

4. Определение роли коллагена IV типа в патогенезе миомы матки / С. В. Савельев, С. Н. Буянова, Е. Л. Бабунашвили, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, N 4. – С. 7–10.

5. Особенности метаболизма и полиморфизм генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у женщин с бесплодием / А. В. Лабыгина, Е. Е. Ступко, И. С. Вяткина [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 7. – С. 78–87.

6. Самойлова Т. Е. Неоперативные методы лечения миомы матки / Т. Е. Самойлова // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 53–60.

7. Fuji S. Uterine Leiomyoma: pathogenesis and threthmant text / S. Fudji // Nippon Sanka Fujinka Lasshi. – 1992. – Vol. 44, N 8. – P. 994–999.

8. Willian H. P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myo-

mas / H. P. Willian // Fertil Steril. – 2007. – Vol. 87. – P. 725–736.

REFERENCES

1. Bizova T.E., Sevost'anova O.Yu. Modern representations about pathogenesis of the uterine leiomyoma. *Visnyk ukr. med. nauki* 2008; 2: 34-38.

2. Vikhlaeva E.M. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu leyomiomy matki* [Management on diagnostics and treatment of the uterine leiomyoma]. Moscow, MEDpress-inform, 2004. 400 p.

3. Ischenko A.I., Botvin M.A., Lan-chinskiy V.I. *Mioma matki: etiologia, patogenes, diagnostika, lechenie* [Uterine myoma: an aetiology, pathogenesis, diagnostics, treatment]. Moscow, Izdatel'skiy dom Vidar, 2010, p. 6-9; 19-27.

4. Savel'ev S.V., Buianov S.N., Babunashvili E.L., Mgeliasvili M.V. Definition of a role of collagen of IV type in a pathogenesis of uterine myoma. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2005; 5 (4): 7-10.

5. Labygina A.V., Stupko E.E., Vyatkina I.S. et al. Features of metabolism and polymorphism of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics at women with infertility. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2013; 7: 78-87.

6. Samoilova T.E. Not operative methods of treatment of a myoma of a uterus. *Lechashchiy vrach* 2010; 3: 53-60.

7. Fuji S. Uterine leiomyoma: pathogenesis and threthmant text. *Nippon Sanka Fujinka Lasshi* 1992; 44 (8): 994-999.

8. Willian H.P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007; 87: 725-736.

Надійшла 11.09.2014

УДК 616.12-009.72-06:616.89-008]-085

Н. А. Золотарьова, О. В. Соломко

ДИНАМІКА ПСИХІЧНОГО КОМПОНЕНТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ НАПРУЖЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-009.72-06:616.89-008]-085

Н. А. Золотарева, Е. В. Соломко

ДИНАМИКА ПСИХИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты исследования динамики показателей психического здоровья качества жизни у больных стабильной стенокардией по опроснику SF-36 под влиянием комбинированной гиполлипидемической терапии показали, что только у больных, получавших статины и фибрат, отсутст-



вовала позитивна динаміка показателя соціального функціонування, а також наметилась негативна тенденція показателя емоціонального функціонування і психического здоров'я. Это было обусловлено возрастанием тревожности и депрессивных состояний у ряда пациентов данной группы. Такая динамика не позволила достичь должного уровня качества жизни по шкалам психического здоровья и, соответственно, высокого уровня интегрального показателя психического здоровья, который значимо не изменился ($p=0,59$). Таким образом, увеличение побочных эффектов при использовании комбинированной гиполипидемической терапии, в том числе рост депрессивных и тревожных расстройств, в соответствии с результатами изучения качества жизни требует использования дополнительных методов влияния для коррекции данных нарушений.

Ключевые слова: стенокардия, гиполипидемическая терапия, качество жизни.

UDC 616.12-009.72-06:616.89-008]-085

N. A. Zolotariova, O. V. Solomko

DYNAMICS OF THE MENTAL COMPONENT OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS UNDER THE INFLUENCE OF COMBINATION LIPID-LOWERING THERAPY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. According to current recommendations, lipid-lowering therapy is considered as base for treatment of atherosclerosis. Statins are recognized leaders in lipid-lowering effects, however their impact on high-density lipoproteins is insignificant. Fibrates, on the contrary, have a more positive impact on this factor, as well as on triglycerides, for which reason it seems reasonable to use a combination of statins and fibrates. This combination is rarely used in medical practice though for fear of increased side effects and reduced quality of life in the patients.

The research objective — is to study the impact of the combination lipid-lowering therapy on mental health indicators of the quality of life in patients with stable angina pectoris.

Materials and methods. The study involved 64 patients with stable angina, mean age (58.52 ± 1.53) years. Group I ($n=32$) received a standard set of medications for patients with stable angina accompanied by atorvastatin 20 mg daily; group II received atorvastatin in a reduced dose of 10 mg per day and fenofibrate in a dose of 145 mg per day. The patients subjectively assessed their condition using the MOS SF-36 questionnaire.

Result and conclusions. While there were improvements marked on the mental health scales by patients receiving atorvastatin in combination therapy, the integral mental health indicator did not change ($p=0.98$). A tendency towards reduced indicators of emotional role functioning and mental health along with increased anxiety and depression was only observed in patients receiving a combination therapy with statins and fibrates. This made it impossible to achieve adequate levels of quality of life under the scales for mental health and the integral mental health indicator, which did not change significantly ($p=0.59$). The above prompts introduction of additional methods of influence to correct the mentioned abnormalities.

Key words: stable angina, lipid-lowering therapy, quality of life.

Захворювання серцево-судинної системи, за даними Укрмедстату, зумовлюють до 62,5 % випадків смертей в Україні, а ішемічна хвороба серця (ІХС) та інші форми атеросклерозу посідають позиції лідерів [1]. Відповідно до європейських та українських рекомендацій, саме гіполіпідемічна терапія вважається базовою у лікуванні головної причини ІХС — атеросклерозу [2]. Як відомо, лідерами гіполіпідемічних ефектів вважаються статини [3], однак монотерапія, навіть у режимі досить високих доз, не завжди дозволяє досягти цільових рівнів ліпідів, унаслідок чого виникає проблема залишкового серцево-судинного ризику [4].

Останні дослідження у галузі ліпідології свідчать про те, що гіперхолестеринемія та збільшення ліпопротеїдів низької

щільності є не єдиними механізмами, що провокують атерогенез. Отримані переконливі дані про те, що зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, які беруть участь у перенесенні холестерину із тканин назад у печінку, сприяє атерогенності крові і є незалежним фактором ризику ІХС [5]. Однак дія статинів на ліпопротеїди високої щільності не настільки значна, як на інші атерогенні фракції. Більш істотно цей вплив виражений у класу фібрів, до того ж їх вплив на тригліцериди значно сильніший [6]. У зв'язку з цим особливо актуальним є застосування комбінації статинів і фібрів, але необхідно відзначити, що, незважаючи на позитивні результати такої комбінованої терапії, у практичній медицині вона використовується рідко внаслідок побоювання зрос-

тання побічних ефектів і як результат цього — зниження якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

Як відомо, у медицині ЯЖ — це рівень благополуччя і задоволення тими сторонами життя, на які впливають хвороба та її лікування [7]. Також відомо, що у хворих на стабільну стенокардію ЯЖ досить низька, тому однією з цілей лікування є саме її підвищення.

Мета дослідження — вивчення особливостей впливу комбінованої ліпідокоригувальної терапії на показники психічного здоров'я ЯЖ у хворих на стабільну стенокардію.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 64 хворих на ІХС (стабільна стенокардія I–III функціональних класів), середнім віком ($58,52 \pm 1,53$) року, розділених на дві групи: I гру-



па отримувала стандартний медикаментозний комплекс для хворих на стабільну стенокардію (аспірин 100 мг на добу, бісопролол 2,5–10 мг на добу), короткодійчі нітрати (нітрогліцерин), за наявності показань — лізиноприл 2,5–20 мг на добу), до якого долучався аторвастатин у дозі 20 мг на добу; II група з метою гіполіпідемічної терапії застосовувала аторвастатин у зменшеній дозі — 10 мг на добу та фенофібрат у дозі 145 мг на добу. Середній термін лікування становив $(39,82 \pm 0,81)$ доби.

Суб'єктивна оцінка хворими свого стану проводилася з використанням короткої версії опитувальника MOS SF-36, призначеного для кардіологічної групи хворих [8], що включає в себе вимірювання загального здоров'я, у тому числі його психічного аспекта. Використовувалася російськомовна версія, розроблена дослідниками Міжнародного центру досліджень якості життя (Санкт-Петербург, 1998) [9]. Вивчалися такі показники психічного здоров'я: життєздатність (VT), соціальне функціонування (SF), емоційне функціонування (RE), психічне здоров'я (MH), інтегральний показник психічного здоров'я (ІППЗ).

Отриманий матеріал обробляли з використанням статистичної програми Statistica 7.0. Усі дані були піддані обробці методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і подані як середнє значення і помилка середнього ($M \pm m$). Відмінності між параметрами вважалися вірогідними у діапазоні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз отриманих результатів анкетування до та після лікування дав неоднозначні результати. Так, показники психічного здоров'я, що вивчалися, продемонстрували таке: показник VT (життєздатність) мав значущу пози-

тивну динаміку ($p < 0,05$), показники рольового емоційного функціонування RE та психічного здоров'я MH не змінилися ($p > 0,05$), а ЯЖ за шкалою соціального функціонування SF вірогідно знизилася від $(68,36 \pm 3,32)$ до $(62,89 \pm 3,91)$ бала ($p = 0,041$). Усе ж необхідно відзначити, що даний показник після лікування перевищував 60-бальний бар'єр, що свідчило про його задовільний рівень у хворих даної категорії. Таким чином, хоча й були відзначені деякі позитивні зрушення за шкалами психічного здоров'я, у хворих з аторвастатином у комплексній терапії інтегральний показник психічного здоров'я не змінився ($p = 0,98$). Значення отриманих показників подано у табл. 1.

Результати аналізу анкетування хворих, що отримували комбіновану терапію статином і фібратом, наводяться у табл. 2. Відмічалася високовірогідне ($p = 0,001$) покращання показника життєздатності VT, але при цьому за відсутності позитивної динаміки показника соціального функціонування SF також намітилася негативна тенденція щодо емоційного функціонування RE ($p = 0,9$)

та психічного здоров'я MH ($p = 0,58$). Більш детальний аналіз причин такої негативної тенденції показав, що вона була зумовлена зростанням тривожності та депресивних станів у деяких пацієнтів даної групи. Внаслідок цього інтегральний показник психічного здоров'я також вірогідно не змінився ($p = 0,59$).

Порівнювальним міжгруповим аналізом встановлено, що хоча показник життєздатності VT більше підвищився у хворих I групи, а за іншими показниками значущої міжгрупової різниці не спостерігалось ($p > 0,05$), необхідно відмітити тенденцію до зниження показників рольового емоційного функціонування RE та психічного здоров'я MH тільки у хворих II групи. Таким чином, можна стверджувати, що у хворих, які отримували статин і фібрат, відбулося погіршення емоційної сфери. Хоча ці зміни й були вираженими лише у кількох хворих, невелика їх загальна кількість не дозволила досягти значущої міжгрупової різниці.

Висновки

1. Тенденція до зростання тривожності та депресії у хво-

Таблиця 1

Динаміка показників психічного здоров'я у хворих I групи, бали, $M \pm m$, $n=32$

Показник	До лікування	Після лікування	p
VT	$44,84 \pm 2,51$	$47,34 \pm 2,44$	0,03
SF	$68,36 \pm 3,32$	$62,89 \pm 3,91$	0,04
RE	$47,92 \pm 8,46$	$48,96 \pm 8,60$	0,82
MH	$54,63 \pm 2,49$	$56,38 \pm 2,07$	0,15
ІППЗ	$53,94 \pm 3,63$	$53,89 \pm 3,61$	0,98

Таблиця 2

Динаміка показників психічного здоров'я у хворих II групи, бали, $M \pm m$, $n=32$

Показник	До лікування	Після лікування	p
VT	$50,31 \pm 2,79$	$57,81 \pm 2,19$	0,001
SF	$61,33 \pm 3,74$	$61,33 \pm 3,57$	1,00
RE	$50,00 \pm 7,48$	$48,96 \pm 7,77$	0,90
MH	$58,75 \pm 2,27$	$57,75 \pm 2,74$	0,58
ІППЗ	$55,10 \pm 2,62$	$56,46 \pm 3,00$	0,59



рих, що отримували комбіновану гіполіпідемічну терапію статинами та фібратами, не дозволили досягти належного рівня якості життя за шкалами психічного здоров'я, що, у свою чергу, не дозволило досягти високого рівня інтегрального показника якості життя.

2. Збільшення побічних ефектів при використанні комбінованої терапії статинами та фібратами, у тому числі зростання депресивних і тривожних розладів, відповідно до результатів вивчення якості життя, потребує введення додаткових методів впливу для корекції даних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Інноваційні наукові технології і пріоритети в кардіології / В. М. Коваленко // Журнал НАМН України. – 2011. – № 1. – С. 7–10.

2. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини : Наказ МОЗ України № 816 від 23.11.2011 р. // Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. – 2012. – № 1. – С. 60–69.

3. *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease* [Electronic resource] / F. Taylor, K. Ward, T. H. Moore [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – CD004816. – Режим доступу : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004816.pub4/full>.

4. Niu Y. G. Very-low-density lipoprotein: complex particles in cardiac energy metabolism [Electronic resource] / Y. G. Niu, R. D. Evans // *J. Lipids.* – 2011. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773049>.

5. *Preventing cardiovascular disease among Canadians: what are the potential benefits of treating hypertension or dyslipidemia?* / S. A. Grover, L. Coupal, M. Kaouache, I. Lowensteyn // *Can. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 23 (6). – P. 467–473.

6. Seth Loomba R. Fibrates: where are we now? / R. Seth Loomba, R. Arora // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 3 (1). – P. 91–96.

7. Ягєнський А. В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А. В. Ягєнський, І. М. Сікарчук // *Внутренняя медицина.* – 2007. – № 3. – С. 57–62.

8. Jenkinson C. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // *BMJ.* – 1993. – Vol. 306 (6890). – P. 1437–1440.

9. *Информация о международном центре исследования качества жизни* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.quality-life.ru/ocentre.php>.

REFERENCES

1. Kovalenko V.M. Innovative science and technology priorities in cardiology. *Journal NAMS of Ukrain* 2011; 1: 7-10.

2. Decree of the Ministry of Health Ukraine N 816 of 23.11.2011 p. On

approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care based on evidence-based medicine. [Text] *Collection of policy papers on Health* 2012; 1: 60-69.

3. Taylor F., Ward K., Moore T.H., Burke M., Davey Smith G., Casas J.P., Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 1. Art. No: CD004816. DOI:10.1002/14651858.CD004816.pub3.

4. Niu Y.G., Evans R.D. Very-low-density lipoprotein: complex particles in cardiac energy metabolism. *Journal of Lipid Research* 2011; Article ID 189876, 9 pages.

5. Grover S.A., Coupal L., Kaouache M., Lowensteyn I. Preventing cardiovascular disease among Canadians: what are the potential benefits of treating hypertension or dyslipidemia? *Can. J. Cardiol.* 2007; 23 (6): 467-473.

6. Seth Loomba R., Arora R. Fibrates: where are we now? *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009; 3 (1): 91-96.

7. Yagensky A.V., Sikarchuk I.M. Assessment of quality of life in modern medical practice. *Internal Medicine* 2007; 3: 57-62.

8. Jenkinson C., Coulter A., Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 1993; 306 (6890): 1437-1440.

9. Information about the International Centre Quality of Life Research [Electronic resource]. Access mode: <http://www.quality-life.ru/ocentre.php>.

Надійшла 1.10.2014

УДК 577.15+547.466.64+613.952+618.333

З. Р. Кочерга, Г. М. Ерстенюк

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
Івано-Франківськ, Україна

УДК 577.15+547.466.64+613.952+618.333

З. Р. Кочерга, Г. М. Эрстенюк

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Ивано-Франковск, Украина

У 52 здоровых новорожденных и 56 новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития (ЗВУР) изучено функциональное состояние ферментативной системы детоксикации ксенобиотиков. В состав системы входят восстановленный глутатион и ферменты, которые обес-



печивають регенерацію відновленого глутатіону з окисненої форми: глутатіонпероксидаза (GPO), глутатіонредуктаза (GRD) і глутатіон-S-трансфераза (GST). Виявлено достовірне переважання активності GPO і GST у здорових новонароджених відповідно в 1,35 і 2,03 рази ($p < 0,05$). Відзначено тенденцію до переважання фермента GRD у здорових новонароджених Прикарпаття порівняно з новонародженими з ЗВУР. Отримані результати можуть свідчувати про краще функціонування у здорових новонароджених захисних антирадикальних систем порівняно з новонародженими з ЗВУР.

Ключові слова: ферментативна активність, система детоксикації ксенобіотиків, синдромом затримки внутрішньоматеринського розвитку.

UDC 577.15+547.466.64+613.952+618.333

Z. R. Kocherga, H. M. Ersteniuk

CLINICAL FEATURES OF GLUTATHIONE SYSTEM ENZYME ACTIVITY IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

The Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The study of functional status of enzymatic systems detoxifying xenobiotics has been conducted with the aim of investigating the correlation between enzymatic activity of glutathione system in 52 healthy newborns and 56 newborns with intrauterine growth restriction (IUGR) syndrome. The glutathione system includes reduced glutathione and enzymes which provide regeneration of reduced glutathione from the oxidized form: glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GRD) and glutathione-S-transferase (GST). The study revealed that the GPO and GST activity levels in healthy newborns were 1.35 and 2.03 times higher ($p < 0.05$). The tendency for GRD enzyme predominance was noticed in healthy newborns from Precarpathian region as compared to IUGR newborns. The obtained findings may be the indicative of better functioning of antiradical protective systems in healthy newborns in comparison with IUGR ones.

Key words: enzymatic activity, xenobiotic detoxification system, syndrome of intrauterine growth restriction.

Вступ

Проблемі адекватної діагностики функціонального стану внутрішньоматеринського розвитку плода протягом останнього часу присвячено достатню кількість публікацій. Відхилення у нормальному стані внутрішньоматеринського розвитку плода та розвиток плацентарної недостатності впливають на виникнення перинатальних захворювань, які ускладнюють ранній неонатальний період, сприяють розвитку хронічної патології не тільки на першому році життя, але й у шкільному віці. При плацентарній недостатності та під впливом численних екзогенних факторів розвивається гіпоксична фетопатія, при якій уповільнюється загальний розвиток плода, становлення його функціональних систем, що призводить до формування синдрому затримки внутрішньоматеринського розвитку (ЗВУР) плода, його морфофункціональної незрілості [1; 2]. Індукторами розвитку гіпоксичної фетопатії можуть бути фактори біологічного, хімічного та радіаційного походження, ендогенні мета-

боліти, які утворюються в материнському організмі під дією шкідливих чинників, ксенобіотиків, ліків [3; 4].

Тому актуальним є пошук маркерів детоксикаційних систем в організмі матері і новонародженого, які дозволять прогнозувати виникнення перинатальної патології та розробити профілактичні заходи.

Відомо, що ушкоджувальній дії вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає багатоконпонентна система антиоксидантного захисту, одне з провідних місць у якій посідає система глутатіону, яка внутрішньоклітинно забезпечує детоксикацію та інактивацію ушкоджувальних чинників. До складу системи глутатіону входять відновлений глутатіон і ферменти, які забезпечують регенерацію відновленого глутатіону з окисненої форми. До цих ферментів належить глутатіонпероксидаза (GPO), глутатіонредуктаза (GRD) та глутатіон-S-трансфераза (GST). У зв'язку з вищесказаним, вивчення стану системи глутатіону, зокрема при синдромі ЗВУР, може мати не лише науково-теоретичне, а й практичне значення.

Мета роботи — вивчення взаємозв'язку між ферментативною активністю глутатіонової системи у здорових новонароджених і новонароджених із синдромом затримки внутрішньоматеринського розвитку плода.

Матеріали та методи дослідження

Функціональний стан ферментативної системи детоксикації ксенобіотиків вивчали у 56 новонароджених зі ЗВУР (основна група) та 52 здорових новонароджених (група порівняння). Усі новонароджені та їх матері були жителями Івано-Франківської області.

Активність GPO оцінювали з реакції взаємодії відновленого глутатіону з гідроперекисом трет-бутилу [5], GRD визначали за швидкістю зміни оптичної щільності при 340 нм, зумовленої окисненням НАДФ•Н [6]. Активність GST оцінювали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленим глутатіоном і 1-хлор-2,4-динітробензолом [7]. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували методи програмного забезпечення Microsoft Excel.



Активність ферментів глутатіонової системи у новонароджених Івано-Франківської області, $M \pm m$

Активність ферментів, мкмоль/(хв·мг)	Досліджувана група	
	Здорові новонароджені, n=52	Новонароджені зі ЗВУР, n=56
GPO	0,353±0,080	0,261±0,060*
GRD	0,069±0,080	0,058±0,120
GST	0,345±0,160	0,168±0,100*

Примітка. * — вірогідність відмінностей з показниками групи порівняння ($p < 0,05$).

Внаслідок метаболічних перетворень речовин в організмі людини утворюються вільні радикали, які мають високу хімічну активність, спричинюють процеси пероксидації ліпідів, білків, нуклеїнових кислот. Утворившись в організмі, вони вступають у взаємодію зі структурами клітини, призводять до їх ушкодження, найчастіше мембрани, і зумовлюють розвиток патологічного процесу. Ушкоджувальний вплив вільних радикалів зменшують ферменти антиоксидантного захисту, зокрема системи глутатіону. У нашому дослідженні ферментів глутатіонової системи встановлено, що активність GPO у здорових новонароджених статистично вірогідно у 1,35 разу переважала показник у новонароджених зі ЗВУР (табл. 1). Цей факт може бути доказом того, що при ЗВУР антиоксидантний статус організму є нижчим, ніж у здорових новонароджених. Оскільки GPO — один із найважливіших ферментів, що запобігає виникненню і розвитку процесів пероксидації, за рахунок руйнування та інактивації перекису водню і гідропероксидів зниження активності GPO у дітей зі ЗВУР опосередковано може вказувати на нагромадження пероксидних радикалів токсичних сполук кисню.

Відомо, що у реакціях, які каталізуються GPO, утворюється окиснений глутатіон (GSSG), для його відновлення у клітинах існує спеціальний фермент — GRD [8]. Саме GRD підтримує високу внутрішньоклітинну концентрацію відновленого глутатіону (GSH), каналізуючи зворотне NAFDFH-залежне відновлення GSSG з утворенням двох молекул GSH. Тому наступним етапом роботи було дослідження активності GRD. Нами виявлено тен-

денцію до переваги GRD у здорових новонароджених порівняно з такою у новонароджених зі ЗВУР (див. табл. 1). Подібні дані отримані при дослідженні соматичної патології вагітних, зокрема при хронічному гепатиті С [9].

Не менш важливою у системі детоксикації ксенобіотиків і зниженні активності прооксидантних чинників є GST. Основна функція GST — захист клітин від ксенобіотиків і продуктів перекисного окиснення за допомогою їх відновлення, приєднання до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп. Цей фермент кон'югує з GSH токсичні продукти і тим самим сприяє їх виведенню з організму. Отримані результати переконливо доводять високу активність GST у здорових новонароджених — у 2,05 разу порівняно з новонародженими зі ЗВУР.

Проведені дослідження активності ферменту GST у дітей, що проживали на різних екологічних територіях, показали коливання у діапазоні значень від 0,15 до 3,26 мкмоль/(хв·мг). Іншими вченими доведено зниження активності GST у групі дітей з регіону з інтенсивним забрудненням повітря порівняно з групою дітей, які проживали в екологічно чистій зоні. Даний факт можна пояснити виснаженням механізмів адаптації в умовах довготривалого впливу ксенобіотиків на організм дітей [10]. Аналіз отриманих нами ре-

зультатів показав, що активність GST у здорових новонароджених тільки у 46,66 % була в діапазоні 0,11–0,30. У групі новонароджених зі ЗВУР низький рівень активності ферменту спостерігався у 58,24 % дітей.

Ефективність детоксикації ксенобіотиків у організмі залежить від функціональної повноцінності ферментних систем, що відповідають за їх біотрансформацію. Продукція цих ферментів кодується відповідними генами. Наявність у генотипі певних алелів може спричинити зниження активності ферменту, що робить носіїв таких алелів більш чутливими до несприятливого екзогенного впливу [11]. У результаті наших попередніх досліджень встановлено асоціації делеційних алелів генів *GSTT1* та *GSTM1* із синдромом ЗВУР і вивчено розподіл алелів генів *GSTT1* та *GSTM1* у новонароджених, матері яких проживають на забруднених територіях. З позиції функціональної генетики, украй важливим є визначення активності ферментних систем біотрансформації ксенобіотиків, адже існування функціональних відмінностей між алелями в межах одного локусу зумовлюють алельну диференціацію в експресії рівня білка, ефективності транспортної функції, активності, термостабільності ферменту, імунної відповіді тощо. Тому дослідження нами активності ферментів GST є важливим доповненням до вивчення ролі



глутатионової системи у стійкості до екзо- й ендогенних чинників.

Отже, отримані результати доводять, що у новонароджених зі ЗВУР активність ферментів системи антиоксидантного захисту (GPO, GRD, GST) є нижчою порівняно з такою у здорових новонароджених.

Висновки

1. Виявлено вірогідну перевагу активності GPO та GST у здорових новонароджених відповідно у 1,35 та 2,03 разу ($p < 0,05$) порівняно з такою у дітей зі ЗВУР.

2. Установлено тенденцію до збільшення активності ферменту GRD у здорових новонароджених Прикарпаття порівняно з такою у новонароджених зі ЗВУР.

3. Отримані результати можуть свідчити про краще функціонування у здорових новонароджених захисних протирадикальних систем порівняно з таким у новонароджених зі ЗВУР.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні кореляційних зв'язків між розподілом алелів генів *GSTT1* та *GSTM1* й активністю ферментів детоксикації ксенобіотиків у новонароджених при різних патологічних станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Павлишин Г. А. Особливості структурно-функціональних змін печінки у новонароджених при перинатальних інфекціях / Г. А. Павлишин, М. С. Гнатюк // Сучасна педіатрія. – 2005. – № 4. – С. 157–159.

2. Третьякова М. Б. Особенности агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / М. Б. Третьякова // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 8–11.

3. Шунько Є. Є. Впровадження Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Є. Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. I, № 1. – С. 10–16.

4. Ревазова Ю. А. Генетические подходы к оценке безопасности факторов среды обитания человека / Ю. А. Ревазова, В. С. Сурков // Вестник РАМН. – 2001. – № 10. – С. 77–80.

5. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслягина // Лабораторное дело. – 1990. – № 8. – С. 19–21.

6. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival / L. Christiansen, C. Brasch-Andersen, L. Bathum [et al.] // Mech Ageing Dev. – 2006. – Vol. 127, N 7. – P. 597–599.

7. Hayes J. D. Glutathione Transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // Ann Rev Pharm Toxicol. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

8. Іванникова О. Є. Стан глутатионової протиперекисної системи й інтерфероногенезу у вагітних, хворих на хронічний гепатит С / О. Є. Іванникова // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 43–46.

9. Особливості активності глутатион-S-трансферази в організмі дітей в умовах дії різних факторів забруднення довкілля / С. О. Печеник, Н. С. Лук'яненко, Г. Р. Акоюн [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 76–80.

10. The Role of genetic Polymorphisms in Environmental Health / N. Samir, I. Kelada, L. David [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2003. – N 111. – P. 1055–1064.

11. Спицын В. А. Экологическая генетика человека / В. А. Спицын // Наследственные болезни : нац. руководство / под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 244–283.

REFERENCES

1. Pavlyshyn H.A., Hnatiuk M.S. Clinical features of structural-and-functional changes of the liver in newborns with perinatal infections. *Suchasna pediatriia* 2005; 4: 157-159.

2. Tretiakova M.B. Clinical features of aggregative thrombocytes activity in whole blood and platelet-rich plasma in newborns with intrauterine growth restriction. *Pediatriia* 2005; 3: 8-11.

3. Shun'ko Ye.Ye. Implementation of the further development of perinatal care concept in Ukraine. *Neonatology, khirurgiya ta perynatalna medytsyna* 2011; 1: 10-16.

4. Revazova Yu.A., Surkov V.S. Genetic approaches to human habitat factors' evaluation. *Vestnik RAMN* 2001; 10: 77-80.

5. Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslyagina I.A. Activity of glutathione-dependent enzymes of erythrocytes at chronic liver diseases in infants. *Laboratornoe delo* 1990; 8: 19-21.

6. Christiansen L., Brasch-Andersen C., Bathum L., Kruse T.A., Christensen K. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127 (7): 597-599.

7. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione Transferases. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* 2005; 45: 51-88.

8. Ivannykova O.Ye. State of glutathione antioxidant system and interferonogenesis in pregnant patients with chronic hepatitis C. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2010; 3: 43-46.

9. Pechenyk S.O., Lukianenko N.S., Akopian H.R. et al. Clinical features of glutathione-S-transferase in child's organism under the influence of different contamination factors. *Odeskyi medychnyi zhurnal* 2007; 3: 76-80.

10. Samir N., Kelada I., David L. et al. The Role of genetic Polymorphisms in Environmental Health. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1055-1064.

11. Spitsin V.A., Bochkova N., Ginter E., Puzyreva V.P. (eds.) Ecological genetics of human Hereditary disease. National guide. Moscow, GEOTAR-Media, p. 244-283.

Надійшла 26.08.2014



В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.3-06:618.16-002.828-036.65-085.282

В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе представлены данные о результатах комбинированного использования антимикотика сертаконазола нитрата и пробиотика фермалака в лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у беременных. Высокая клиническая (100 %) эффективность и благоприятные результаты бактериологического исследования: микологическое выздоровление (68 %) и стойко низкая степень обсеменения (32 %) — позволяют рекомендовать предложенную схему в оптимизации лечения указанной патологии во время гестации. В свою очередь, достоверное повышение сывороточного уровня IgA — $(2,35 \pm 0,09)$ г/л в группе пациенток, которые получали антимикотическую терапию в комбинации с пробиотиком фермалаком, также свидетельствует об обоснованности комплексного лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. Клиническая эффективность, непродолжительный курс лечения, иммунобиологический эффект, отсутствие системного влияния и широкий спектр действия позволяют считать пробиотик фермалак эффективным и безопасным препаратом в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

Ключевые слова: пробиотик фермалак, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, беременность.

UDC 618.3-06:618.16-002.828-036.65-085.282

V. F. Nagorna, N. V. Baylo

OPTIMIZATION POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF RECURRENT CANDIDA VULVOVAGINITIS IN PREGNANT WOMEN

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. While occurring in 30–40% pregnant women, Candida vulvovaginitis is diagnosed in almost 45–50% patients before delivery. At the same time, unfavourable course and outcome of pregnancy in relation to the given pathology is, first of all, associated with high rate of gestational complications, complications in delivery and in postpartum period, as well as the risk of ante- and intranatal infecting of a fetus.

Aim of the research. Evaluation of the clinical effectiveness of using a probiotic Fermalak for treatment of recurrent Candida vulvovaginitis in pregnant women.

Materials and methods. 50 pregnant women with recurrent Candida vulvovaginitis have been examined and treated. The patients of the first group (the basic one) (n=25) received traditional antimycotic therapy combined with the probiotic. The patients of the second group (the control one) (n=25) received only intravaginal suppository of an antimycotic sertaconazole nitrate once.

Results of the research and their discussion. The conducted research allowed us to determine the clinical effectiveness (100%), mycotic recovery (68%) and stubbornly low degree of semination (32%) in pregnant women with recurrent Candida vulvovaginitis. A significant increase of serum IgA level (2.35 ± 0.09) g/l) in the group of patients, who received antimycotic therapy combined with the probiotic Fermalak.

Conclusions. Clinical effectiveness, immunobiological effect and a broad spectrum of activity of the drug allow us to consider the probiotic Fermalak as a highly effective and safe remedy in complex treatment of recurrent Candida vulvovaginitis in pregnant women.

Key words: probiotic Fermalak, recurrent Candida vulvovaginitis, pregnancy.

По данным современной литературы, микотическая инфекция прочно занимает лидирующую позицию в структуре специфических инфекций репродуктивных органов, уступая лишь бактериальному вагинозу [1; 2]. Согласно многочисленным научным исследо-

ваниям, грибковые поражения в 40–50 % случаев становятся причиной инфекционной патологии влагалища и одной из наиболее частых причин обращения женщины за специализированной медицинской помощью [3–5]. Однако до сих пор представление о фар-

макотерапии кандидоза остается довольно противоречивым, особенно во время беременности [1; 5]. Так, встречаясь у 30–40 % беременных (по различным данным), перед родами кандидозный вульвовагинит (КВВ) с характерным бессимптомным течением и час-



тыми рецидивами наблюдается почти у 45–50 % женщин. При этом неблагоприятное течение и исход беременности на фоне данной патологии связаны, прежде всего, с высокой частотой гестационных осложнений, осложнений в родах и послеродовом периоде, риском анте- и интранатального инфицирования плода [3]. Плохая курабельность кандидозной инфекции во время гестации — следствие как изменения гормонального баланса, так и иммуносупрессорного действия высокого уровня прогестерона в сыворотке крови беременных женщин [6]. Это, в свою очередь, обуславливает дальнейший поиск более четких и эффективных алгоритмов по рациональному лечению КВВ у таких пациенток.

В соответствии с современными представлениями, антимикотические препараты, используемые во время беременности, должны отвечать ряду требований: обладать широким спектром действия, не подавлять функциональную активность и биологический цикл лактобацилл, хорошо переноситься женщинами, быть безопасными для пациентки и плода [2; 4].

Одним из инновационных и перспективных средств в оптимизации лечения нарушений биоциноза влагалища на современном этапе является применение пробиотиков. Нами в комплексной терапии КВВ предложено использование пробиотика фермалак. Действие препарата основано на уникальной комбинации в нем двух активных ингредиентов: более 2 млрд стабилизированной культуры лиофилизированных молочнокислых бактерий — *Lactobacillus rhamnosus* R0011 ($1,6 \cdot 10^9$) и *Yogurt Culture Rosell-94: Streptococcus thermophilus* ($0,2 \cdot 10^9$) и *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* ($0,2 \cdot 10^9$). Препарат также содержит стеарат магния, аскорбиновую кислоту и лактозу.

Lactobacillus rhamnosus R0011 поддерживают баланс влажной экосистемы и местного иммунитета путем конкуренции за адгезию к рецепторам эпителия (выработка экзополисахаридов и муцина с формированием биопленок на поверхности эпителия), за питательные вещества, а также путем продукции противомикробных веществ (перекиси водорода, молочной кислоты и бактериоцинов) и стимуляции пролиферации клеток иммунной системы.

Продуцируя перекись водорода и фолиевую кислоту, *Yogurt Culture Rosell-94*, в свою очередь, регулирует кислотный баланс во влагалище, стимулирует активное размножение лактобактерий и предотвращает при этом размножение патогенных и условно-патогенных микробов.

Сочетание бактерицидного, вирус-разрушающего (пероксид водорода, бактериоцины) и иммуномодулирующего действия лактобацилл определяет их уникальную роль в сохранении физиологической вагинальной среды с pH в диапазоне 3,8–4,5 и предотвращении возникновения дисбаланса биотопа влагалища [3; 4]. Вышеперечисленные фармакологические свойства препарата указывают на целесообразность возможного его использования при лечении КВВ во время беременности.

Цель исследования — оценка клинической эффективности применения пробиотика фермалака в лечении рецидивирующего КВВ у беременных.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели на базе Одесского областного перинатального центра проведено обследование и лечение 50 беременных женщин с рецидивирующим вульвовагинитом, вызванным *Candida*. В зависимости от метода лечения пациентки были разде-

лены на две группы. Пациентки I группы (основная, n=25) получали традиционную антимикотическую терапию в комбинации с пробиотиком: за однократным интравагинальным применением суппозитория антимикотика сертаконазола нитрата с 8-го дня проводимой терапии следовало ежедневное интравагинальное введение пробиотика по 1 суппозиторию в сутки. На фоне пробиотика, обычно на 3–4-е сутки приема, отмечалось возобновление клинических проявлений КВВ, что было показанием для повторного однократного интравагинального назначения антимикотика сертаконазола нитрата. Пациентки II группы (контрольная, n=25) получали только интравагинальный суппозиторий антимикотика сертаконазола нитрата однократно.

Клинический мониторинг беременных I группы осуществлялся до начала лечения, на 7-й день после первого интравагинального введения антимикотика, при возобновлении клинических проявлений КВВ на фоне приема пробиотика, на 7-й день повторного интравагинального применения антимикотика и через 28 дней после завершения лечения. Эффективность терапии КВВ оценивали путем проведения микробиологического исследования влагалищных выделений до начала лечения, на 7-й день лечения, на 4-е сутки приема фермалака, на 7-е сутки повторного введения антимикотика. Клинико-лабораторные исследования проводились на базе лаборатории Областной клинической больницы.

Критериями включения в исследование были: клинико-лабораторная верификация рецидивирующего КВВ, отсутствие аллергической реакции на компоненты используемых препаратов, добровольно подписанное женщиной информированное согласие на соблюдение предписаний врача, что



не исключало возможности выхода пациентки из исследования на любом этапе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в программах Excel и Statistica. Для оценки достоверности различий до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [7].

Результаты исследований и их обсуждение

Возраст обследованных женщин колебался от 18 до 37 лет, средний возраст составил ($29,1 \pm 0,4$) года. Достоверных отличий в распределении групп по возрастным категориям не выявлено ($p > 0,05$).

Среди соматической патологии в группах исследования преобладали хронические заболевания желудочно-кишечного тракта: 19 (76 %) — в I и 21 (84 %) — во II группах ($p > 0,05$).

Фоновая генитальная патология была представлена кольпитом различной этиологии, аднекситом, эндоцервицитом и наблюдалась в I группе у 22 (88 %) пациенток, во II группе — у 20 (80 %) женщин ($p > 0,05$).

Акушерский анамнез был отягощен: искусственными абортми у 17 (68 %) беременных I группы и 20 (80 %) пациенток II группы; самопроизвольными абортми — у 9 (36 %) и 8 (32 %) женщин; операцией кесарева сечения — у 5 (20 %) и 3 (12 %) беременных соответственно.

При анализе данных анамнеза болезни было выявлено, что в большинстве своем манифестация КВВ наступила впервые во время беременности у 19 (76 %) пациенток в I группе и 17 (68 %) во II группе.

Ведущими клиническими проявлениями рецидивирующего КВВ в I группе были: вульвовагинальный зуд у 16

(64 %); вульвовагинальная эритема у 12 (48 %); инфильтрация у 7 (28 %) и творожистые выделения, покрывающие налетами очагово или сплошь слизистую оболочку влагалища, у 11 (44 %) женщин. Клиническое течение рецидивирующего КВВ у пациенток II группы достоверно от I группы не отличалось и проявлялось в виде: вульвовагинального зуда у 13 (52 %); вульвовагинальной эритемы у 16 (64 %); отека у 7 (28 %), творожистых выделений, покрывающих налетами очагово или сплошь слизистую оболочку влагалища, у 14 (56 %) и дизурических явлений у 2 (8 %) женщин ($p > 0,05$).

При обследовании микробиологическими методами грибы рода *Candida albicans* были выявлены у 19 (76 %) пациенток I группы и 16 (64 %) женщин II группы; *Candida tropicalis* — у 3 (12 %) женщин в I группе и у 5 (20 %) беременных II группы; *Candida glabrata* — у 3 (12 %) и 4 (16 %) беременных соответственно. Такая картина подтверждает данные литературы о ведущей роли *Candida albicans* в этиологической структуре КВВ у женщин репродуктивного возраста [5]. В монокультуре *Candida* выделены в 20 % случаев в обеих группах, в сочетании с другой флорой — в 80 %.

Клинические исследования показали, что на фоне антимикотической терапии сертаконазолом нитрата терапевтический эффект (исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания) у большинства женщин — 18 (72 %) в I группе и 16 (64 %) во II группе — наступал уже в первые сутки. К третьим суткам от начала лечения клиническое выздоровление констатировали у 22 (88 %) беременных I группы и 24 (96 %) пациенток II группы, на пятые сутки все пациентки I и II групп исследования констатировали положительный клинический

эффект от проводимой терапии. Микробиологический контроль на 7-й день после применения сертаконазола констатировал: без клинических проявлений *Candida* в количестве 10^4 – 10^5 КОЕ/мл обнаруживалась у 22 (88 %) пациенток I группы и 20 (80 %) беременных II группы. В минимальном количестве (10^2 КОЕ/мл) *Candida* была выявлена у 3 (12 %) женщин I группы и 5 (20 %) пациенток II группы. Отмечено снижение условно-патогенной флоры (не определялся *Staph. haem.*, значительно снизился титр *E. coli*).

Возобновление клинических проявлений заболевания у пациенток I группы на 3–4-й день интравагинального применения иммунобиологического пробиотика сопровождалось достоверным ухудшением бактериологических показателей. Количество *Candida* возрастало в бактериологическом материале до 10^8 – 10^{11} КОЕ/мл абсолютно у всех пациенток I группы ($p < 0,05$).

Проведение третьего этапа лечения рецидивирующего КВВ — повторное интравагинальное введение антимикотика сертаконазола нитрата — приводило к исчезновению возобновившихся клинических проявлений заболевания уже в первые сутки у 21 (84 %) пациентки I группы. Остальные 4 (16 %) женщины констатировали улучшение самочувствия к концу третьих суток.

Проведение микробиологической диагностики на 7-й день после повторного использования антимикотика сертаконазола нитрата свидетельствовало об элиминации возбудителя из вагинального отделяемого у 13 (52 %) пациенток I группы. У 12 (48 %) пациенток на фоне нормальной микроскопии вагинального мазка при культуральном исследовании повторно были выделены *Candida albicans* в небольшом количестве 10^2 – 10^3 КОЕ/мл ($p < 0,05$).



Контрольные исследования через 28 дней после окончания антимикотической терапии позволили установить полное клиническое и этиологическое выздоровление большинства, а именно 17 (68 %) пациенток I группы. На фоне 100 % клинического выздоровления у 8 (32 %) беременных было констатировано кандидоносительство — *Candida albicans* в количестве 10^2 – 10^3 КОЕ/мл ($p < 0,05$). Микологическое выздоровление в указанный срок не регистрировалось ни в одном случае у пациенток II группы. О персистенции *Candida* во влагалищном биотопе свидетельствовали результаты бактериологических исследований, где возбудитель обнаруживался в количестве 10^4 – 10^8 КОЕ/мл ($p > 0,05$). Бессимптомное течение заболевания было констатировано у 9 (36 %) беременных II группы. Это, в свою очередь, обуславливало необходимость дополнительного проведения антимикотической терапии.

Клинико-лабораторные исследования через 28 дней после окончания антимикотической терапии также включали изучение уровня сывороточного IgA в I и II группах. Использование предложенных терапевтических схем в лечении рецидивирующего КВВ у беременных показало, что у пациенток I группы уровень сывороточного IgA составлял $(2,35 \pm 0,09)$ г/л, что достоверно превышало уровень IgA среди пациенток II группы — $(1,78 \pm 0,10)$ г/л ($p < 0,05$).

Выводы

1. Высокая бактериологическая (68 %) и клиническая (100 %) эффективность комбинированного лечения рецидивирующего КВВ у беременных по предложенной схеме позволяет рекомендовать включение иммунобиологического пробиотика в алгоритмы оптимизации лечения указанной патологии во время гестации.

2. О полном предотвращении или существенном отдалении комбинированным лечением (антимикотик + пробиотик) развития рецидива КВВ свидетельствуют результаты отдаленного (через 28 дней) бактериологического исследования: микологическое выздоровление (68 %) и стойко низкая степень обсеменения (32 %) *Candida* (10^2 – 10^3 КОЕ/мл).

3. О целесообразности использования иммунобиологического пробиотика в комплексном лечении рецидивирующего КВВ у беременных свидетельствует достоверное повышение уровня сывороточного IgA — $(2,35 \pm 0,09)$ г/л в группе пациенток, получавших традиционную антимикотическую терапию в комбинации с пробиотиком фермалак.

4. Клиническая эффективность, короткий курс лечения, иммунобиологический эффект, удобство применения, отсутствие системного воздействия и широкий спектр действия препарата позволяют считать пробиотик фермалак высокоэффективным и безопасным средством в комплексном лечении рецидивирующего КВВ у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов В. М. Оптимизация лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста / В. М. Астахов, П. Ф. Шаганов, Г. М. Алиева // Здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 81–85.

2. Modified classification of microscopic evaluation of vulvovaginal infections / J. Masata, M. Poislova, A. Jedlickova [et al.] // Ceska gynekologie. – 2010. – Vol. 75, N 3. – P. 199–208.

3. Бойко Е. Н. Вагинальный кандидоз при беременности / Е. Н. Бойко, В. А. Зозуля // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 208–209.

4. Игнатовский А. В. Новые возможности в терапии патологии вульвы и влагалища / А. В. Игнатовский, Е. В. Соколовский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 1. – С. 56–59.

5. Attitudes and experience of women to common vaginal infections /

S. R. Johnson, H. Griffiths, F. J. Humberstone [et al.] // Journal of lower genital tract disease. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 287–294.

6. Венцовский Б. М. Местная терапия вульвовагинального кандидоза у беременных / Б. М. Венцовский, В. А. Товстановская // Здоровье женщины. – 2010. – № 5. – С. 75–78.

7. Андронов А. М. Теория вероятности и математическая статистика / А. М. Андронов, Е. А. Копытов, Л. Я. Гринглаз. – СПб. : Питер, 2004. – 460 с.

REFERENCES

1. Astakhov V.M., Shaganov P.F., Alieva G.M. Optimization of treatment of chronic recurrent candidal vulvovaginitis of women in reproductive age. *Zdorovyе zhenshchiny* 2008; 3: 81-85.

2. Masata J., Poislova M., Jedlickova A. et al. Modified classification of microscopic evaluation of vulvovaginal infections. *Ceska gynekologie* 2010; 75 (3): 199-208.

3. Boiko Ye.N., Zozulia V.A. Vaginal candidiasis in pregnancy. *Reporter of Russian State Medical University* 2006; 2: 208-209.

4. Ignatovskii A.V., Sokolovskii Ye.V. New possibilities in treatment of pathology of vulva and vagina. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2009; 58 (1): 56-59.

5. Johnson S.R., Griffiths H., Humberstone F.J. et al. Attitudes and experience of women to common vaginal infections. *Journal of lower genital tract disease* 2010; 14 (4): 287-294.

6. Ventskovskiy B.M., Tovstanskaia V.A. Local treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Zdorovyе zhenshchiny* 2010; 5: 75-78.

7. Andronov A.M., Kopytov Ye.A., Gringlaz L.Ya. Probability theory and mathematical statistics. SPb., Piter, 2004. 460 p.

Поступила 5.09.2014



Я. Р. Розновський

ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ІНТРАОПЕРАЦІЙНА ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕРВІВ ГОРТАНІ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

УДК 616.441-089-031:64.831.916

Я. Р. Розновський

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕРВОВ ГОРТАНИ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского», Тернополь, Украина

При выполнении оперативных вмешательств на щитовидной железе одно из самых распространенных осложнений — повреждение гортанных нервов, клиническими проявлениями которого являются парез, паралич гортани и расстройства фонации. Проведены клинические интраоперационные, электрофизиологические и фонографические исследования гортанных нервов. Разработаны, изучены и показаны возможности применения методики идентификации гортанных нервов на основе переменного тока с интраоперационной фонографией для сохранения целостности гортанных нервов и предотвращения их повреждений во время оперативных вмешательств.

Ключевые слова: возвратный нерв, щитовидная железа, гортанные нервы, парезы гортани, тиреоидэктомия.

UDC 616.441-089-031:64.831.916

Ya. R. Roznowskyy

SURGICAL TREATMENT OF THYROID GLAND AND INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF LARYNGEAL NERVES

I. Ya. Horbachevskyy Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Background. During an operation on the thyroid gland the most frequent complications are injuries of laryngeal nerves, clinical manifestations of which are paresis or paralysis of the larynx. Nowadays available methods are designed only for visual confirmation of nerve tissue. So, it is very important to introduce a more perfect method to identify and monitor the laryngeal nerves.

Methods of research. Conventionally the area of laryngeal nerves is divided into three zones: I — the trunk of recurrent laryngeal nerve, II — zone, where the recurrent nerve enters the larynx, III — the passage of the upper laryngeal nerve.

An anesthetist carries out a typical anesthesia using a laryngeal mask. Patient's right deltoid muscle is connected to the passive electrode. The active electrode is applied into the wound. Active and passive electrodes are connected to the alternator. Further access is performed with the help of Kocher's method, after both pole parts of the thyroid glands being reached, instrumental verification of recurrent nerves is carried out by means of wound tissues being stimulated with an active electrode. Having identified and visualized nerves a surgeon continues performing an operation periodically monitoring the conductivity of recurrent nerves.

Results. From 2009 to 2014 years there were examined 156 patients being operated on the thyroid gland. Having been identified and monitored 260 recurrent nerves and 260 upper laryngeal nerves, it was proved that the amplitude and frequency of the output informative signal depends on the distance from the active electrode to the laryngeal nerve, reaching its peak during the stimulation of nerve tissue.

Conclusions. Proposed method is highly effective, it allows searching laryngeal nerves and verifying their integrity during surgical operations on the thyroid gland without any errors.

Key words: recurrent nerve, thyroid gland, laryngeal nerves, paresis of the larynx, thyroidectomy.

Вступ

Останніми роками в Україні спостерігається чітка тенденція до зниження функціональної активності щитоподібної залози, резервів її компенсації та зростання вогнищевої патології, яка характеризується не-

рівномірним ураженням тиреоїдної паренхіми. Вогнищеві форми уражень щитоподібної залози, що охоплюють вузловий чи спорадичний зоб, доброякісні пухлини (еутиреоїдні, гіперфункціонуючі аденоми), дегенеративні та запальні кістозні утворення, тиреоїди-

ти, рак становлять найбільшу частину тиреоїдної патології [1].

Хірургічний метод лікування показаний хворим із вузловою та змішаною формами зоба, залежно від функціонального стану залози та її розмірів, за наявності ознак компресії органів шиї, при підозрі на рак, абен-



рантному або ектопічному зобі за грудинної і внутрішньогрудинної локалізації.

Оптимальним майже для всіх оперативних втручань на щитоподібній залозі є доступ за Кохером. Поперечно-дугоподібний розріз шкіри роблять на 1,5–2 см вище яремної вирізки грудини, довжина розрізу залежить від розмірів зоба. Після ревізії та оцінки патології щитоподібної залози виконують роз'єднання перешийка, частки залози стають більш мобільними, тому така маніпуляція дає можливість провести достеменно візуалізацію трахеї, що, у свою чергу, є додатковим орієнтиром для визначення «небезпечних зон».

Існують два підходи до мобілізації часток залози: латеральний (спершу ідентифікують та обробляють поворотний нерв і нижню щитоподібну артерію) та верхній, або краніальний (починається з ідентифікації й обробки верхньої щитоподібної артерії та зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва).

Виконуючи ідентифікацію та мобілізацію нервів, необхідно пам'ятати про їхній складний зв'язок із щитоподібними артеріями. Далі, залежно від вибору підходу до оперативного втручання, проводять обробку верхньої або нижньої щитоподібних артерій, частку щитоподібної залози зміщують медіально, відокремлюючи від трахеї разом із перешийком. Те ж саме виконують на протилежній частці. При проведенні гемітиреоїдектомії частку із перешийком відсікають по лінії початку контрлатеральної частки. Досягнувши зв'язки Беррі (листок четвертої фасції шиї, що щільно прилягає до трахеї та фіксує залозу), частку поступово зміщують медіально, відокремлюючи її від прилеглих тканин. Паралельно проводять повторну ідентифікацію та виділення поворотного нерва.

Під час гемітиреоїдектомії мобілізовану частку відсікають на рівні межі перешийка з протилежною часткою. Якщо пла-

нується тиреоїдектомія, описану процедуру з усіма деталями повторюють на протилежній частці, далі залозу видаляють одним блоком. Після завершення видалення повторно проводять моніторинг гортанних нервів, контроль стану прищитоподібних залоз, повноти гемостазу. Рану дрениують і пошарово зашивають [1–3].

Оперативні втручання при рецидивному зобі належать до найскладніших у тиреоїдній хірургії. Різка деформація топографо-анатомічних особливостей шиї; виражений рубцевий процес, у який нерідко втягуються гортанні нерви; підвищена щільність усіх тканин; фрагментація окремих частин залози; відокремлення вузлів — причини вкрай несприятливих умов для проведення оперативного втручання.

Доступ повинен чітко відповідати розміру та формі патології щитоподібної залози при мобілізації. Виділяти залозу необхідно поетапно з різних боків, часто відхиляючись від класичних етапів проведення операції, адже вкрай складним завданням є збереження цілісності гортанних нервів. Зазначмо, що візуалізація гортанних нервів не завжди є можливою через вираженість рубцевого процесу.

Більшість зобів шийно-загрудинної та за грудинної локалізації оперують із шийного доступу, однак тут може виникнути потреба у проведенні стернотомії. При такій формі зоба, як і при зобах великих розмірів, необхідно звернути увагу на значну деформацію й зміщення органів шиї та середостіння. Проводячи мобілізацію часток залози, варто пам'ятати, що положення гортанних нервів теж значно змінюється, незмінними залишаються лише місця входу гортанних нервів у гортань [3; 4].

При виконанні оперативних втручань на щитоподібній залозі одне з найпоширеніших ускладнень — ушкодження гортанних нервів, клінічними проявами яких є парез, пара-

ліч гортані та розлади фонації. При оперативному лікуванні зоба частота уражень гортанних нервів коливається від 0,3 до 12 %. Ймовірність ушкодження поворотних нервів при повторних втручаннях зростає від 11 до 20 %, а травм прищитоподібних залоз із розвитком гіпопаратиреозу — до 3,8 % [4]. У разі хірургічного лікування раку щитоподібної залози ускладнення після первинної операції спостерігаються у 2–40 % випадків [5]. Ушкодження гортанних нервів зазвичай не діагностується хірургами інтраопераційно, а підозри щодо їх травмування з'являються лише у післяопераційному періоді при розвитку вираженої клінічної картини.

Частота ускладнень, пов'язаних із порушенням рухомості голосових зв'язок і дисфагією, становить від 0,2 до 15 % і залежить від того, хто і коли виявив дану патологію — хірург чи ЛОР-лікар, на підставі клінічної картини чи інструментальних методів обстежень. Під час виконання тиреоїдектомії найчастішим ускладненням є одностороннє ушкодження поворотного нерва, що перешкоджає ковтанню та призводить до постійної хрипоти [2; 3].

Ось чому, крім особливо обережних маніпуляцій у зонах їх розташування, вкрай важливо використовувати додаткові методики ідентифікації та моніторингу гортанних нервів [6].

Однак існуючі та застосовувані методи візуалізації гортанних нервів під час операцій на щитоподібній і прищитоподібних залозах не є цілком точними та не дозволяють ідентифікувати верхні гортанні нерви. Розробка методу інтраопераційної ідентифікації та моніторингу гортанних нервів з їх подальшим виділенням і збереженням зумовлена тяжкими наслідками і відносно високою частотою патології.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 156 пацієнтів, прооперованих із приводу па-



тології щитоподібної залози. Серед них із одностороннім одновузловим і багатовузловим зобом — 52 (33,3 %) хворих, до них застосовувалася гемітиреоїдектомія. У 58 (37,2 %) пацієнтів із двобічним багатовузловим зобом, 28 (17,9 %) із дифузним токсичним зобом, 8 (5,1 %) із рецидивним зобом і 10 (6,4 %) пацієнтів із раком щитоподібної залози виконано тиреоїдектомію. Усім пацієнтам проводили ідентифікацію та моніторинг гортанних нервів за допомогою розробленого методу.

Згідно з нашою методикою, умовно ділянки визначення гортанних нервів розділено на три зони (рис. 1).

Стимуляція гортанних нервів спонукає до скорочення м'язів гортані у вигляді короткочасного тетанусу м'язів, що, у свою чергу, є причиною скорочення м'язів гортані та змін натягу голосових зв'язок. Необхідно зазначити, що м'язові волокна не перетворюються, сприяючи довготривалій стимуляції гортанних нервів та, як наслідок, м'язів гортані.

Зміни натягу голосових зв'язок викликають порушення звукових ефектів, що виника-

ють при проходженні повітря через голосову щілину. Звуковий сенсор, який встановлено у ларингеальній масці, фіксує фонацію, перетворюючи її в електричний сигнал. Встановлено, що амплітуда та частота вихідного інформаційного сигналу безпосередньо залежать від відстані активного електрода до гортанного нерва, зростає з наближенням електрода до нервів гортані, досягнувши свого піку при стимуляції нервів.

Запропонований нами метод ідентифікації та моніторингу гортанних нервів полягає у подразненні тканин хірургічної рани змінним струмом фіксованої частоти. Стимуляція гортанних нервів призводить до скорочення м'язів гортані та натягу голосових зв'язок, спонукаючи до зміни площі голосової щілини і звукових ефектів, які виникають при проходженні повітря через неї. Фонація фіксується звуковим сенсором, установленим у трубці ларингеальної маски із подальшим перетворенням її в електричний струм, а далі через блок перетворювача виводиться у вигляді графіка на екран комп'ютера (рис. 2).

Проводиться типовий наркоз із використанням ларингеальної маски. До правого дельтоподібного м'яза пацієнта під'єднується пасивний електрод, у межах операційної рани застосовується активний електрод. Активний і пасивний електроди приєднують до генератора змінного струму. Далі виконують доступ за Кохером, при досягненні нижніх полюсів обох часток щитоподібної залози застосовується інструментальна верифікація поворотного нерва шляхом подразнення тканин рани активним електродом.

Ідентифікувавши та візуалізувавши нерв, хірург продовжує оперативне втручання, періодично моніторуючи провідність поворотного нерва. Перед мобілізацією верхніх полюсів обох часток проводиться ідентифікація верхніх гортанних нервів шляхом стимуляції тканин операційної рани, виконується типова гемі- або тиреоїдектомія з постійним моніторингом цілісності гортанних нервів.

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом 2009–2014 рр. у Тернопільській міській кому-

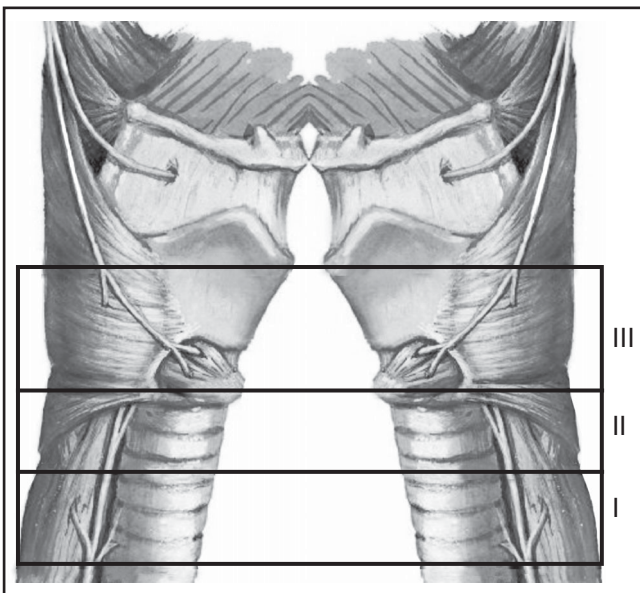


Рис. 1. Ділянки визначення гортанних нервів: I — зона стовбура поворотного гортанного нерва; II — зона входження поворотного нерва в гортань; III — зона проходження верхнього гортанного нерва

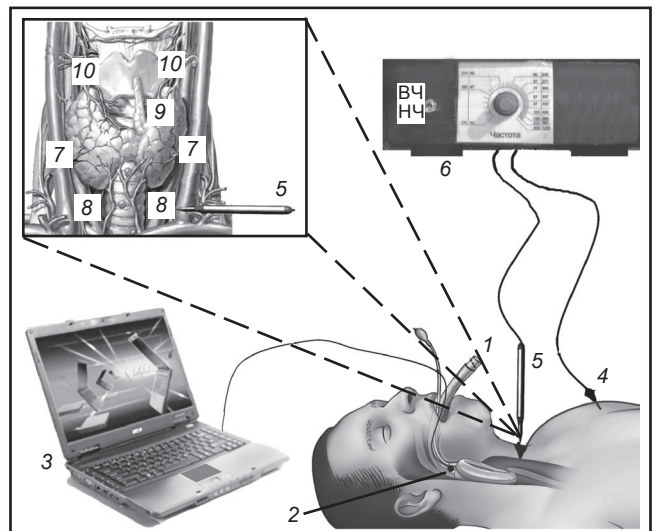


Рис. 2. Схема ідентифікації гортанних нервів: 1 — ларингеальна маска; 2 — провідний мікрофон; 3 — комп'ютер із спеціалізованим програмним забезпеченням; 4 — пасивний голковий електрод; 5 — активний тонкий щуп; 6 — генератор змінного струму; 7 — сонні артерії; 8 — поворотні нерви; 9 — щитоподібна залоза; 10 — верхні гортанні нерви



нальній лікарні швидкої допомоги проведено операції й обстежено 156 пацієнтів із патологією щитоподібної залози. В усіх хворих застосовувалася методика стимуляції гортанних нервів відповідно до запропонованих зон визначення гортанних нервів відносно патології щитоподібної залози. Усього ідентифіковано 312 поворотних нервів і 312 верхніх гортанних нервів, у тому числі у I зоні (зона стовбура поворотного гортанного нерва) — 312 поворотних нервів. Тут важливо зазначити, що 20 нервів не було виділено, тобто вони були невидимими через особливість, пов'язану зі значними змінами анатомічних структур і тканин операційної рани, з них: 11 — при рецидивному зобі, 4 — при дифузному токсичному зобі (в одному випадку було виявлено неповоротний гортанний нерв) та 5 — при раку щитоподібної залози. Проте в усіх випадках було чітко знайдено ділянку проходження нервів у операційній рані згідно з отриманими сигналами при стимуляції тканин операційної рани. У II зоні (зона входження поворотного нерва в гортань) ідентифіковано 312 поворотних нервів, не змогли виділити 16 нервів (із них 11 нервів — при рецидивному зобі, 5 — при раку щитоподібної залози), але за допомогою сигналів встановлено місце їх проходження. У III зоні (зона проходження верхнього гортанного нерва) ідентифіковано 264 верхніх гортанних нерви та встановлено місце знаходження 48 нервів, із них 8 — при односторонньому одновузловому та багатовузловому зобі, 16 — у пацієнтів із двобічним багатовузловим зобом, 6 — при дифузному токсичному зобі, 8 — при рецидивному зобі та 10 — при раку щитоподібної залози.

Висновки

У 156 пацієнтів успішно ідентифіковано та моніторовано 624 гортанних нерви, з них: 312 поворотних і 312 верх-

ніх гортанних. Проведені дослідження показали, що амплітуда та частота вихідного інформаційного сигналу безпосередньо залежить від відстані активного електрода до нерва гортані, досягаючи свого піка при стимуляції тканин нерва. У всіх випадках застосовувались одні й ті ж регулювання параметрів стимуляції та фонографії.

Усі до- та післяопераційні обстеження підтверджені ЛОР-лікарем. За результатами обстежень не було випадків негативних результатів чи травм гортанних нервів у пацієнтів із різними патологіями щитоподібної залози.

Запропонований метод має високу ефективність при хірургічних операціях на щитоподібній залозі, незважаючи на розмір, характер патології або обсяг оперативного втручання. Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше розроблено, показано і вивчено можливість застосування методики ідентифікації гортанних нервів на основі змінного струму з інтраопераційною фонографією для збереження цілісності гортанних нервів і профілактики їх ушкодження під час хірургічного лікування.

Розроблений метод електростимуляції тканин операційної рани змінним струмом із фонографією дозволяє безпомилково знаходити та ідентифікувати гортанні нерви в операційній рані, з абсолютною точністю запобігати їх травмуванню.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Особенности хирургического лечения больных с заболеваниями загрудинно расположенной щитовидной железы* / Д. Д. Дolidze, Р. Б. Мумладзе, К. Ф. Вартанян [и др.] // *Анналы хирургии*. — 2009. — № 3. — С. 24–28.
2. *The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery — the application of intraoperative neuromonitoring* / F. Y. Chiang, I. C. Lu, W. R. Kuo [et al.] // *Surgery*. — 2008, Jun. — Vol. 143 (6). — P. 743–749.
3. *Optimal Depth of NIM EMG Endotracheal Tube for Intraoperative Neu-*

romonitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroidectomy / I-Chen Lu, Koung-Shing Chu, Cheng-Jing Tsai [et al.] // *World Journal of surgery*. — 2008. — Vol. 32 (9). — P. 1935–1939.

4. *Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful?* / T. J. Loch-Wilkinson, P. L. Stalberg, S. B. Sibhu [et al.] // *ANZ Journal of Surgery*. — 2008. — Vol. 77 (5). — P. 377–380.

5. *Intraoperative neuro-monitoring of the recurrent laryngeal nerve. Experience of 1000 consecutive patients* / E. Moroni, J. Jonas, A. Cavallaro [et al.] // *G Chir.* — 2007, Jan-Feb. — Vol. 28 (1/2). — P. 29–34.

6. *Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International standards guideline statement* / W. Randolph Gregory, H. Abdullah, M. Barczynski [et al.] // *The Laryngoscope*. — 2011, January. — Vol. 121, Iss. Suppl. S1. — P. S1–S16.

REFERENCES

1. Dolidze D.D., Mumladze R.B., Vartanyan K.F., Nuzhdin O.I., Lalazaryan T.Yu., Karadimitrov G.N., Aleksanyan A.A., Oganyan A.R., Sulytsov A.Kh. Peculiarities of surgic treatment of patients suffering from retrosternal thyroid gland. *Annaly khirurgii* 2009; 3: 24-28.
2. Chiang F.Y., Lu I.C., Kuo W.R., Lee K.W., Chang N.C., Wu C.W. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery — the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery* 2008, Jun; 143 (6): 743-749.
3. I-Chen Lu, Koung-Shing Chu, Cheng-Jing Tsai, Che-Wei Wu, Wen-Rei Kuo, Hsiu-Ya Chen, Ka-Wo Lee and Feng-Yu Chiang. Optimal Depth of NIM EMG Endotracheal Tube for Intraoperative Neuromonitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroidectomy. *World Journal of surgery* 2008; 32 (9): 1935-1939.
4. Loch-Wilkinson T.J., Stalberg P.L., Sibhu S.B., Sywak M.S., Wilkinson J.F. and Delbridge D.W. Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful? *ANZ Journal of Surgery* 2008; 77 (5): 377-380.
5. Moroni E., Jonas J., Cavallaro A., Sapienza P., M C, Bahr R. Intraoperative neuro-monitoring of the recurrent laryngeal nerve. Experience of 1000 consecutive patients. *G Chir.* 2007, Jan-Feb; 28 (1/2): 29-34.
6. Randolph Gregory W., Abdullah H., Barczynski M. et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International standards guideline statement. *The Laryngoscope* 2011, January; 121 (S1): S1-S16.

Надійшла 1.07.2014



С. В. Федоров

ВПЛИВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
Івано-Франківськ, Україна

УДК 616.12-008.1+616-002-008.953-092

С. В. Федоров

ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ,
Україна

Целью исследования было изучение особенностей иммунной системы у больных с сердечной недостаточностью и сопутствующей фибрилляцией предсердий. Обследованы 389 больных с синдромом сердечной недостаточности II–IV функционального класса (NYHA) ишемического генеза, в том числе, 32 больных с постоянной фибрилляцией предсердий. Отмечено, что при фибрилляции предсердий более выражено увеличение количества В-лимфоцитов, активированных CD25+ и CD95+ лимфоцитов. Фибрилляция предсердий на фоне сердечной недостаточности характеризуется увеличением содержания в крови CD19+, CD25+ и CD95+ клеток, что есть признаком активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, иммунитет.

UDC 616.12-008.1+616-002-008.953-092

S. V. Fedorov

INFLUENCE OF ATRIAL FIBRILLATION ON IMMUNE SYSTEM PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

The Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Heart failure (HF) is a major public health issue with a current prevalence of over 5.8 million in the USA and over 23 million worldwide. Inflammation is connected with a variety of cardiovascular conditions, including coronary artery disease, diabetes mellitus, and hypertension, and the association between inflammation and AF is increasingly being substantiated. The mechanism of inflammation with AF connection is still unknown, and it is also unclear whether inflammation is an initiator or rather a consequence of AF.

The purpose of study was to evaluate the immune system features in patients with heart failure and concomitant atrial fibrillation.

Material and methods. There were observed 389 patients with ischemic HF II–IV FC (NYHA), including 32 patients with concomitant permanent AF. The main populations of lymphocytes were detected by indirect immunofluorescence method; the level of immunoglobulines were detected by ELISA.

Results. There were found no differences in CD3+, CD4+, CD16+, CD25+ and CD8+ lymphocytes counts between AF and sinus rhythm HF patients. AF is characterized by CD19+ lymphocytes increase, and CD95+ lymphocytes decrease as compared to a normal rhythm. The levels of IgG, IgM and Ig A were significant the lowest in both groups as compared to control. The serum IgA level was decreased in sinus rhythm HF patients.

Conclusion. Atrial fibrillation in patients with heart failure is characterized by high level of CD19+, CD25+ and CD95+ cells which can be a sign of inflammation activity.

Key words: heart failure, atrial fibrillation, immunity.

Вступ

Серцева недостатність (СН) — це кінцева стадія більшості захворювань серцево-судинної системи та головна причина захворюваності й смертності. Відповідно до даних Європейського кардіологічного товариства (ESC), щонайменше 15 млн населення континенту страждає на СН [1]. У США даний показник сягає 6 млн [2].

Серцева недостатність зумовлює 5 % ургентних госпіталізацій, 10 % зайнятості ліжка та 2 % від загальних витрат на охорону здоров'я в розвинутих країнах світу, головним чином, на покриття надходжень до стаціонару [3].

Фібриляція передсердь (ФП) нині позиціонується як важлива проблема клінічної медицини. Відновлення та підтримка синусового ритму у разі парок-

сизмальної форми, а також контролю частоти шлуночкових скорочень при стійкій формі ФП часто важко досягнути [4]. Відомими предикторами розвитку даного виду аритмії є: вік, артеріальна гіпертензія, клапанна хвороба, цукровий діабет і СН [5]. Менш відомі, але заслуговують на зростаючу увагу: синдром обструктивного апноє, алкогольна та іншого виду інтоксикація, надмір-



на фізична активність, латентна артеріальна гіпертензія, генетичні фактори, надмірна маса тіла та запалення [6].

Не викликає сумнівів факт, що запалення відіграє значну роль у становленні багатьох серцево-судинних захворювань, у тому числі, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, синдрому СН, метаболічного синдрому, ФП тощо. Точні механізми впливу запалення на ФП невідомі, позаяк не зрозуміло: чи запальний процес зумовлює виникнення даного виду аритмії, чи вона сама спричиняє імунзапальні реакції.

Мета дослідження — вивчення особливостей показників імунної системи у хворих із серцевою недостатністю та супровідною фібриляцією передсердь.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 389 хворих із синдромом СН II–IV функціонального класу (NYHA) ішемічного ґенезу, в тому числі, 32 пацієнти із супровідною ФП. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій ESC (2012, 2013). Проведення дослідження ґрунтувалося на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Імунологічне дослідження включало визначення основних й активованих популяцій і субпопуляцій лімфоцитів непрямым імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл ЗАТ «Сорбент-сервіс» (Росія); визначення рівня основних класів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) методом імуноферментного аналізу за

допомогою наборів реагентів “Ig A, G, M” (НВЛ «Гранум», Україна).

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакета програм “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, C).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнтів становив (68,2±11,9) року. Середня тривалість синдрому СН в обстежених осіб — 10,0 (5,0; 15,0) років.

У крові обстежених хворих, в яких наявна стійка форма ФП, відмічали тенденцію до зменшення загальної кількості зрілих Т-лімфоцитів (порівняно з пацієнтами із СН та збереженим синусовим ритмом): (53,76±3,25) % проти (61,23±3,75) % ($p>0,05$) — та її вірогідне зниження на 17,9 % порівняно з контролем ($p<0,05$). Дане порушення ритму призводило до зменшення кількості хелперних Т-лімфоцитів (CD4+) на 15,8 % порівняно з хворими без аритмії ($p<0,05$): (27,09±1,45) % проти (32,16±1,63) %, та на 16,4 % порівняно з контрольними значеннями ($p<0,05$).

Не спостерігали різниці щодо вмісту в периферичній крові CD8+ лімфоцитів у хворих із ФП та із синусовим ритмом ($p>0,05$): відповідно (17,87±0,93) та (16,01±0,71) %. Співвідношення CD4+/CD8+ було на 22,9 % нижчим при згаданому порушенні ритму від подібного при збереженому ритмі ($p<0,05$): 1,51±0,06 проти 1,96±0,05.

Кількість зрілих В-лімфоцитів (CD19+) у крові хворих із СН та ФП на 15,9 % перевищувала подібний показник у хворих із СН і синусовим ритмом ($p<0,05$): відповідно (13,58±0,74) та (11,42±0,57) %, та в 1,67 разу — контрольні значення ($p<0,01$). Не відмічали вірогідної різниці між рівнем природних кілерів ($p>0,05$): (16,78±0,51) % — хворі з СН та синусовим рит-

мом; (17,54±0,83) % — хворі з СН і ФП.

Якщо загальна кількість активованих CD25+ лімфоцитів у крові обстежених хворих із ФП чи синусовим ритмом не відрізнялася ($p>0,05$): відповідно (14,85±0,84) та (12,51±0,42) %, то, порівняно з контролем, наявне порушення ритму призводило до зростання даного показника в 1,41 разу ($p<0,05$). Водночас при ФП кількість CD95+ лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор і готові вступити в апоптоз, було нижчим від подібного показника при збереженому синусовому ритмі в 1,40 разу ($p<0,05$) та в 2,46 разу вищим, ніж у групі практичного здорових осіб ($p<0,01$).

Дані зміни у кількісному складі імунорегуляторних субпопуляцій відображають, з одного боку, автоімунні порушення та системний запальний процес, що спостерігаються при захворюваннях, асоційованих з атеросклерозом, а з другого — початкові прояви процесів виснаження імунної системи, що зумовлені гіпопротеїнемією та електролітними розладами.

Супровідна ФП не чинила вірогідного впливу на вміст у крові IgG: (9,18±0,36) г/л проти (10,07±0,43) г/л — у хворих зі збереженим синусовим ритмом ($p>0,05$). Також не спостерігали різниці між рівнями IgM у згаданих когортах хворих із СН: відповідно (1,25±0,08) та (1,11±0,05) г/л ($p>0,05$). Водночас негативна динаміка концентрації сироваткового IgA була більш виразною у пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом: (1,57±0,12) г/л проти (1,98±0,10) г/л ($p<0,05$).

Одним із можливих механізмів, які спричиняють фіброз та запалення у передсердях за умови наявності ФП, є надмірна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка відбувається при СН [6]. Підвищена експресія ангіотензину II зумовлює надмірну продукцію низки прозапальних чинників



(цитокінів, молекул адгезії, ростових факторів тощо). Відомо, що прозапальні цитокіни, окрім негативного впливу на міокард при СН (ремоделювання шлуночків, зниження фракції викиду, деструкція позаклітинного матриксу, апоптоз кардіоміоцитів, роз'єднання β-адренорецепторів й аденілатциклази) [7], негативно впливає і на імунну систему. Очевидно, з цим пов'язані більш виразні зміни клітинного імунітету при ФП. Зростання кількості В-клітин й активованих субпопуляцій лімфоцитів може бути однією з ознак хронічного запалення при даній патології.

Висновок

Таким чином, фібриляція передсердь на фоні серцевої недостатності характеризується зростанням кількості CD19+, CD25+ та CD95+ лімфоцитів, що свідчить про активність запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. McMurrey, S. Adamopoulus, S. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.

2. *Heart diseases and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association* / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Reger [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. e6-e245.

3. *The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries* / A. P. Ambrosy, G. C. Fonarov, J. Butler [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1123–1133.

4. *Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial* / S. Ahmed, M. Rienstra, H. J. Crijns [et al.] // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – P. 1784–1792.

5. *Smit M. D. Is inflammation is a risk factor for recurrent atrial fibrillation?* / M. D. Smit, I. van Gelder // *Europace*. – 2009. – Vol. 11. – P. 138–139.

6. *Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling* / C. T. Tsai, L. P. Lai, K. T. Kuo [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 344–355.

7. *Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors* / O. Adam, H. R. Neuberger, M. Bohm [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1285–1293.

REFERENCES

1. McMurrey J., Adamopoulus S., Anker S. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787-1847.

2. Go A.S., Mozaffarian D., Reger V.L. et al. Heart diseases and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6-e245.

3. Ambrosy A.P., Fonarov G.C., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries. *Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1123-1133.

4. Ahmed S., Rienstra M., Crijns H.J. et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784-1792.

5. Smit M.D., van Gelder I. Is inflammation is a risk factor for recurrent atrial fibrillation? *Europace* 2009; 11: 138-139.

6. Tsai C.T., Lai L.P., Kuo K.T. et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling. *Circulation* 2008; 117: 344-355.

7. Adam O., Neuberger H.R., Bohm M. et al. Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Circulation* 2008; 118: 1285-1293.

Надійшла 16.11.2014

УДК 616.127-007.61-07:577.112]:616-008.9:547.455.623]-092

М. Ю. Колесник

КАРДИОТРОФІН-1 — НОВИЙ МАРКЕР РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ (клініко-експериментальне дослідження)

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616.127-007.61-07:577.112]:616-008.9:547.455.623]-092

М. Ю. Колесник

КАРДИОТРОФИН-1 — НОВЫЙ МАРКЕР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Кардиотрофин-1 (КТ-1) является регулятором ряда патологических процессов, в том числе формирования гипертрофии миокарда левого желудочка и нарушений углеводного обмена. Были исследованы плазменные уровни циркулирующего КТ-1 у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями углеводного обмена, проведена оценка экспрессии КТ-1 в миокарде спон-



танно гіпертензивних крыс з експериментальним сахарним діабетом (СД). Установлено, що наличие порушень метаболізму глюкози асоціюється з підвищенням рівня КТ-1 в плазмі крові у хворих з АГ. Кардіотрофін-1 відображає тяжкість ураження органів-мишеней при АГ, найвищі концентрації маркера відзначаються у пацієнтів з наявністю гіпертрофії лівого шлунка, ураження сонних артерій і мікроальбумінурії. У крыс з АГ і СД удільне вміщення КТ-1 в 3,15 разів вище, ніж у нормотензивних тварин, і в 2,66 разів вище, ніж у гіпертензивних крыс без СД.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, сахарний діабет, міокард лівого шлунка, кардіотрофін-1.

UDC 616.127-007.61-07:577.112]:616-008.9:547.455.623]-092

M. Yu. Kolesnyk

CARDIOTROPHIN-1 IS A NEW MARKER OF CARDIAC REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION WITH GLUCOSE METABOLISM ABNORMALITIES (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

The Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Introduction. Cardiotrophin-1 (CT-1) is a member of interleukin-6 family which induces cardiac hypertrophy. Recently it was shown that CT-1 is a key regulator of glucose metabolism. The role of CT-1 is not well established in patients with arterial hypertension (AH) with concomitant glucose metabolism disorders.

The aim of the study — to estimate the diagnostic accuracy of CT-1 in AH with concomitant glucose metabolism abnormalities.

Materials and methods. 180 hypertensive males were divided into 4 groups according to the glycaemic status. 38 patients had isolated AH, 59 patients had AH with insulin resistance (IR), 59 patients were hypertensive with impaired fasting glucose. 24 patients had AH with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM). The plasma level of CT-1 was determined by ELISA. Cardiac expression of CT-1 was investigated in spontaneous hypertensive rats (SHR) with experimental DM and in normotensive Wistar rats by immunohistochemistry.

Results and discussion. The plasma level of CT-1 was significantly higher in patients with AH than in normotensive individuals. The hypertensive patients with signs of three target-organ damage had higher concentrations of CT-1 than patients with one organ damage. The presence of glucose metabolism disorders was associated with increased level of plasma CT-1. The highest CT-1 values were found in patients with AH and newly diagnosed DM. The cardiac expression of CT-1 was 3.15-fold higher in SHR rats with experimental DM compared with normotensive rats and 2.6-fold higher in comparison with SHR rats without diabetes.

Conclusions. The study showed that CT-1 is increased in hypertensive patients with IFG and DM. These findings suggest that determination of CT-1 can be useful in patients with AH and glucose metabolism abnormalities.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, left ventricle myocardium, cardiotrophin-1.

Вступ

Коморбідність є однією з центральних проблем сучасної медицини. Наявність у хворого двох і більше патогенетично пов'язаних захворювань зумовлює необхідність розробки нових діагностичних і лікувальних підходів. Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД) є одними з найбільш поширених хвороб у світі, а темпи їх зростання мають характер неінфекційної пандемії. Артеріальну гіпертензію вважають найчастішим «супутником» ЦД, що реєструється, за даними різних досліджень, у 50–80 % хворих [5]. Останнім часом спостерігається також зростання переддіабету — стану, що охоплює осіб із порушеним рівнем глюкози натще та/або патологічним результатом глюкозотолерантного тесту [11].

Інсулінорезистентність (ІР) є ключовим патогенетичним механізмом ЦД та існує задовго до маніфестації захворювання. Лабораторні ознаки ІР фіксуються майже у половини хворих на АГ [9].

Рання оцінка ураження міокарда є надзвичайно важливим завданням, оскільки майже 80 % хворих на ЦД помирають від серцево-судинних ускладнень. Ідентифікація циркулюючих біологічних маркерів, які б адекватно характеризували стан серцево-судинної системи в умовах коморбідної патології, може вдосконалити діагностичні алгоритми. Одним з таких маркерів, що може бути інформативним при поєднанні АГ з порушеннями вуглеводного обміну, розглядається кардіотрофін-1 (КТ-1). Цей ліганд належить до сімейства інтерлейкіну-6 та реалізує свої ефекти шляхом взаємодії з рецептором gp130. Свою назву він здобув через здатність викликати гіпертрофію кардіоміоцитів у відповідь на механічне розтягнення камер серця, гіпоксію, стрес тощо. Кардіотрофін-1 експресується, переважним чином, у міокарді, але міститься також у скелетних м'язах, легенях, печінці, нирках і жировій тканині. Нещодавно було встановлено, що КТ-1 є важливим регулятором метаболізму глюкози і бере участь у патогенезі ожиріння та метаболічного синдрому [3; 10]. Діагностична цінність КТ-1 в умовах



коморбідної патології залишається нез'ясованою.

Метою дослідження стала оцінка інформативності кардіотрофіну-1 при поєднанні артеріальної гіпертензії з порушеннями метаболізму глюкози в клініці та експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Клінічна частина. До роботи було залучено 180 чоловіків з неускладненою АГ I–II стадії. Критеріями включення були синусовий ритм, відсутність або нерегулярний прийом терапії, письмова інформована згода на участь у проведенні дослідження. До критеріїв виключення належали АГ III стадії, симптоматичні АГ, гіпертонія «білого халату», ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, ЦД 1 та 2 типів на інсулінотерапії, хронічні захворювання легень, активні інфекційні й онкологічні хвороби, фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) менше 45 %, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD. До групи контролю увійшли 40 порівнюваних за віком практично здорових чоловіків.

Усім учасникам виконували стандартне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.). «Офісний» артеріальний тиск (АТ) вимірювали тричі з усередненням результатів. Усім пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditect, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію виконували на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний розмір ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Масу міокарда ЛШ з індексацією до площі поверхні тіла (ІММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії. При значенні ІММЛШ більше 115 г/м² діагностували гіпертрофію ЛШ. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії (2009) із розрахунком співвідношення швидкості кровотоку (Е) та руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана у фазу ранньої діастоли (e').

Ультразвукове сканування сонних артерій проводили з використанням лінійного датчика LA523 (8–12 МГц). Товщину інтима-медіального (ТІМ) комплексу вимірювали у фазу діастоли в 10 точках з кожної сторони дальньої стінки загальної сонної артерії протягом 1 см до біфуркації з усередненням отриманих результа-

тів. Критеріями патологічного ураження сонних артерій вважали ТІМ більше 0,9 мм та/або наявність атеросклеротичної бляшки.

У зразках венозної крові визначали вміст креатиніну, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), а у ранковій сечі — рівень мікроальбуміну з використанням автоматичного аналізатора Prestige 24i (Tokio Boehr, Японія). Рівень інсуліну досліджували імуноферментним методом з використанням набору фірми DRG Diagnostics (Німеччина). Резистентність до інсуліну оцінювали за індексом HOMAIR. Значення вище 2,77 вважалося патологічним. Порушена глікемія натще (ПГН) була визначена як рівень глюкози у плазмі від 6,1 до 6,9 ммоль/л. Цукровий діабет діагностували відповідно до критеріїв Американської асоціації діабетології 2014 р. (рівень глюкози натще >7,0 ммоль/л та/або HbA1c>6,5 %).

Плазмову концентрацію КТ-1 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору виробництва фірми RayBiotech, Inc. (США). Зразки крові брали вранці натщесерце у пробірки з EDTA та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хв. Отриману плазму зберігали за умов -70 °С. Концентрацію маркера визначали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

Експериментальна частина. Експеримент проведено на зрілих щурах на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач проф. А. В. Абрамов). Експериментальних тварин було розподілено на три групи. До першої групи увійшли нормотензивні щури-самці лінії Вістар (n=10), до другої (n=10) — щури-самці зі спонтанною гіпертензією (SHR). До третьої групи включено щурів лінії SHR (n=10), у яких моделювали ЦД шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозотцину дозою 50 мг/кг, розчиненого у 1 мл 0,1 М цитратного буфера (pH=4,5) після 12-годинного голодування. Експеримент проведено згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях», що узгоджено з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей».

Експресію КТ-1 у міокарді досліджували методом імуногістохімії. Методика отримання та підготовки гістологічних препаратів міокарда щурів докладно описана у нашій попередній роботі [1]. Гістологічні зрізи вивчали в ультра-



фіолетовому спектрі збудження за допомогою світлофільтра 38NE з високою емісією (Carl Zeiss, Німеччина) на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення отримували з відеокамери AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина) та записували у вигляді комп'ютерного файлу з подальшою обробкою системою цифрового аналізу зображення AxioVision 4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина). У кожній експериментальній серії досліджували не менше 100 відеокадрів, у яких статистичному аналізу піддавали такі параметри:

1. Питома площа матеріалу (%), імунореактивного до КТ-1, по відношенню до площі міокарда у відеокадрі. Даний показник відображує інтенсивність експресії КТ-1 у міокарді.

2. Інтенсивність флюоресценції імунореактивного матеріалу (в умовних одиницях флюоресценції), яка відображує концентрацію КТ-1 у міокарді.

3. Питомий вміст КТ-1 у міокарді.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 6.0 (Statsoft, США) та SPSS 17.0 (IBM Corp., США). Аналіз нормальності розподілу показників установлювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень і відсотків. Порівняльний аналіз між групами проводили за непараметричним критерієм Джонкхієра — Терпстра для тренду. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна частина. Рівень КТ-1 у когорті хворих на АГ був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб, і становив 169,8 (98,7–558,3) пг/мл у нормотензивних чоловіків, а у пацієнтів з АГ — 300,2 (135,0–863,9) пг/мл ($p = 0,047$).

Переважає кількість пацієнтів мали ознаки субклінічного ураження органів-мішеней. Так, гіпертрофія ЛШ була наявною у 122 (67,8 %) хворих, патологічне ураження сонних артерій — у 120 (66,7 %) осіб, у 109 (60,5 %) пацієнтів виявлено мікроальбумін у ранковій сечі. При цьому у 45 (25 %) хворих були ознаки ураження одного органа-мішені, у 69 (38,3 %) осіб — двох, а у 56 (31,1 %) — трьох органів-мішеней (міокард, судини, нирки). Лише у 10 (5,5 %) па-

цієнтів ушкодження органів-мішеней не виявлено.

Нами проаналізовані зміни рівня КТ-1 залежно від кількості уражених органів-мішеней (рис. 1). Найвищі концентрації маркера були виявлені у пацієнтів із субклінічним ураженням трьох органів, а найнижчі — у хворих з ознаками ушкодження лише одного органа ($p = 0,002$ для тренду).

На наступному етапі пацієнтів з АГ було розподілено на 4 групи залежно від стану вуглеводного обміну. Першу групу утворили хворі з АГ без порушень метаболізму глюкози ($n = 38$), до другої групи увійшли чоловіки з АГ і ІР ($n = 59$), до третьої — з АГ та ПГН ($n = 59$), четверта група була представлена пацієнтами з АГ та вперше діагностованим ЦД ($n = 34$). Вихідну характеристику обстежених подано у табл. 1. Хворі були порівнюваними за віком, тривалістю АГ, рівнями «офісного» АТ і біохімічними показниками (окрім параметрів вуглеводного обміну). Усі пацієнти з порушеннями метаболізму глюкози мали більший обвід талії, ніж чоловіки з ізольованою АГ. Також у хворих на АГ і ЦД був достовірно вищим рівень систолічного АТ за даними добового моніторингу.

При визначенні КТ-1 у хворих ми зафіксували прогресивне підвищення концентрації цього маркера залежно від тяжкості порушення метаболізму глюкози (рис. 2). Так, найнижчі рівні КТ-1 зареєстровано у хворих без порушень вуглеводного обміну, а найвищі — у осіб з АГ та ЦД. При проведенні кореляційного аналізу встановлені позитивні зв'язки між КТ-1 і віком ($r = 0,17$; $p = 0,006$), рівнем глюкози ($r = 0,17$; $p = 0,04$), індексом НОМА ($r = 0,16$; $p = 0,008$), глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,17$; $p = 0,005$).

Експериментальна частина. У щурів лінії SHR з експериментальним ЦД була зафіксована

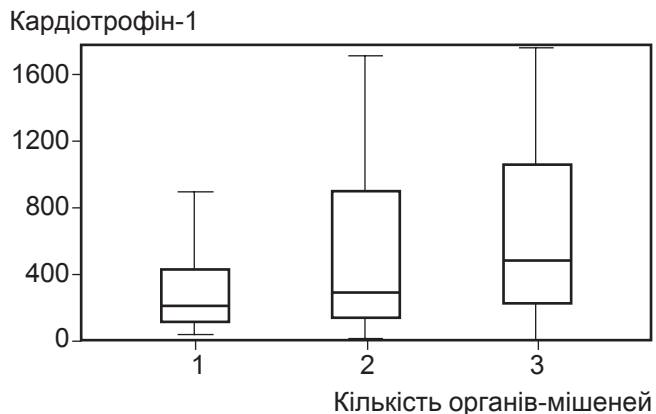


Рис. 1. Плазмові концентрації картіотрофіну-1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією залежно від кількості уражених органів-мішеней

Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів

Показник	Перша група АГ (n=38)	Друга група АГ+ІР (n=59)	Третя група АГ+ПГН (n=59)	Четверта група АГ+ЦД (n=24)	p
Вік, роки	53 (44–58)	51 (45–58)	53 (44–58)	54 (48–60)	0,41
Тривалість АГ, роки	5 (1–10)	4 (2–8)	5 (2–9)	6 (5–12)	0,09
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,3 (24,7–31,0)	28,7 (26,8–32,0)	29 (26,5–32,5)	31,7 (30,8–35,5)	0,002 ^x
Обвід талії, см	97 (89–103)	103 (98–109)	102 (96–110)	111 (105–119)	0,01 [§]
«Офісний» систолічний АТ, мм рт. ст.	151 (139–162)	150 (134–159)	145 (136–161)	148 (142–157)	0,92
«Офісний» діастолічний АТ, мм рт. ст.	99 (92–105)	95 (87–106)	96 (90–105)	94 (89–103)	0,68
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт. ст.	141 (135–154)	137 (130–150)	138 (132–147)	150 (141–159)	0,003 [#]
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт. ст.	90 (85–99)	86 (81–93)	88 (82–93)	90 (81–100)	0,15
Креатинін	77 (70–83)	78 (69–90)	79 (71–89)	79 (74–89)	0,86
ШКФ за MDRD, мл/хв	96 (88–109)	98 (83–113)	98 (81–109)	96 (82–102)	0,82
Загальний холестерин	5,7 (5,0–6,7)	5,6 (4,9–6,5)	6,1 (5,4–6,9)	5,4 (5,1–6,9)	0,12
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,3 (3,2–5,1)	4 (3,4–4,6)	4 (3,4–4,8)	4,2 (3,2–4,3)	0,73
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	4,9 (4,7–5,1)	5,0 (4,8–5,3)	5,8 (5,4–6,2)	7,4 (6,7–9,2)	<0,0001*
Інсулін, мкОД/мл	10,2 (8,0–11,6)	17,6 (15,3–22,2)	16,7 (11,8–22,5)	20,5 (12,8–25,8)	0,037*
НОМА індекс, од.	2,2 (1,8–2,4)	3,9 (3,3–5,0)	4,1 (2,9–5,5)	6,8 (5,1–9,3)	0,02*
Глікозильований гемоглобін, %	4,4 (4,0–4,6)	4,9 (4,4–5,2)	5,8 (5,2–6,1)	6,8 (6,5–7,6)	<0,0001*
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	5,18±0,44	5,23±0,48	5,19±0,47	5,30±0,63	0,76
ІММЛШ, г/м ²	133 (117–157)	124 (103–156)	130 (106–147)	144 (129–165)	0,1
Фракція викиду ЛШ, %	68,7±5,6	70,4±7,0	69,0±7,1	67,8±6,9	0,38
E/e'	7,4 (6,2–8,9)	7,5 (6,5–9,0)	7,4 (6,0–8,5)	8,2 (7,3–10,8)	0,13
КТ-1	176,1 (106,5–436,2)	282,2 (119,5–650,2)	380 (163,2–851,7)	558,5 (184,8–1045,6)	0,006*

Примітка. * — p для тренду за тестом Джонкхієра — Терпстра; § — відмінності статистично значущі у хворих першої групи по відношенню до інших груп; x — відмінності статистично значущі у хворих першої групи по відношенню до пацієнтів третьої та четвертої груп; # — відмінності статистично значущі у хворих четвертої групи по відношенню до пацієнтів другої та третьої груп.

на найвища експресія КТ-1 у фрагментах міокарда (табл. 2). Його питомий вміст був у 3,15 разу вищим, ніж у нормотензивних тварин, і у 2,66 разу, ніж у гіпертензивних щурів без ЦД. Аналогічно спрямовані зміни були зафіксовані при аналізі питомої площі й інтенсивності флюоресценції до КТ-1.

Отже, КТ-1 довів свою інформативність при АГ у поєднанні з порушеннями вуглеводного обміну як у клініці, так і в експерименті. Раніше С. Pemberton et al. (2005) продемонстрували, що у щурів лінії SHR тканинна міокардіальна концентрація КТ-1 була на 25 % вищою порівняно з нормотензивними тваринами лінії Вістар — Кіото [7]. У нещодавньому метааналізі К. Song

Кардіотрофін-1

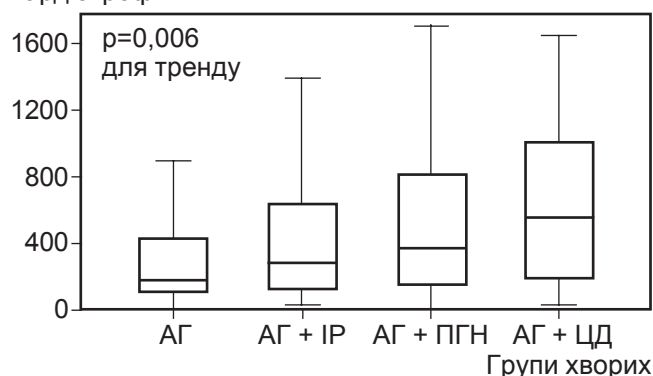


Рис. 2. Плазмові концентрації кардіотрофіну-1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією та різними порушеннями метаболізму глюкози



Вміст кардіотрофіну-1 у міокарді щурів

Параметр	Щури лінії Вістар	Щури зі спонтанною гіпертензією	Щури зі спонтанною гіпертензією та ЦД
Площа флюоресценції до кардіотрофіну-1, %	11,90±0,17	12,50±0,17**	15,10±0,21*§
Інтенсивність флюоресценції кардіотрофіну-1, од.	0,139±0,003	0,1700±0,0060**	0,376±0,017*§
Питомий вміст кардіотрофіну-1, од./мм ²	17502±530	20712±810#	55132±2327*§

Примітка. Дані представлено у вигляді середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього. Відмінності статистично значущі при $p < 0,05$ щодо групи нормотензивних тварин (*), спонтанно гіпертензивних щурів (§), спонтанно гіпертензивних щурів із ЦД (#).

et al. (2014) було визначено, що циркулюючий КТ-1 при АГ не просто збільшується, але й має прогностичне значення щодо розвитку хронічної серцевої недостатності [8]. У нашому дослідженні продемонстровано, що КТ-1 може також відображувати тяжкість ураження органів-мішеней.

В експериментальному дослідженні на щурах Вістар французькими авторами було показано, що хронічне введення рекомбінантного КТ-1 призводить до гіпертрофії та фіброзу міокарда, збільшує жорсткість аорти та викликає тубуло-інтерстиціальний фіброз у нирках [4]. Це свідчить про те, що КТ-1 є не тільки маркером, але й бере безпосередню участь в ушкодженні органів-мішеней. Указаний факт дає можливість розглянути КТ-1 як об'єкт терапевтичного впливу.

Принциповим результатом клінічної та експериментальної частини нашої роботи є встановлення факту прогресивного збільшення КТ-1 при поєднанні АГ з порушеннями вуглеводного обміну. Наразі вважається, що КТ-1 бере важливу участь у патогенезі ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД [10]. Уперше наявність експресії КТ-1 у фрагментах абдомінальної жирової тканини, отриманій під час операцій з хірургічного лікування ожиріння, була встановлена у дослідженні С. Natal et al. (2008) [2]. Автори цієї роботи також визначили, що рівень циркулюючого КТ-1 достовірно вище у хворих з метаболічним синдромом, та встановили пряму кореляцію між рівнем глюкози та КТ-1. В експерименті на культурі жирової тканини цими ж дослідниками було встановлено, що глюкоза має стимулювальний вплив на експресію КТ-1.

Дані щодо взаємозв'язку між КТ-1 та ІР є суперечливими. Так, у китайському популяційному дослідженні не було встановлено впливу ІР на концентрацію КТ-1 [6]. В експерименті на мишах з ожирінням введення рекомбінантного КТ-1 приводило навіть до зменшення проявів ІР [3]. Це зумовлює необхідність проведення подальших досліджень щодо ролі КТ-1 у порушеннях метаболізму глюкози.

Висновки

1. Кардіотрофін-1 є інформативним маркером як при ізольованій АГ, так і при її поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози. Плазмові концентрації КТ-1 у чоловіків з АГ достовірно вищі, ніж у практично здорових чоловіків.
2. Наявність порушень вуглеводного обміну асоціюється зі збільшенням концентрації КТ-1. Найвищі рівні цього маркера фіксуються у хворих з АГ і вперше діагностованим ЦД.
3. Кардіотрофін-1 відображує тяжкість ураження органів-мішеней при АГ з порушеннями метаболізму глюкози. У хворих з наявністю гіпертрофії ЛШ, ураження сонних артерій і мікроальбумінурії реєструються найвищі рівні КТ-1.
4. Гіперглікемія є потужним індуктором експресії КТ-1 у міокарді спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним ЦД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колесник Ю. М. Маркери ремоделювання міокарда щурів при артеріальній гіпертензії та експериментальному цукровому діабеті: роль мітохондріальної дисфункції / Ю. М. Колесник, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов // Фізіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 18–27.
2. *Cardiotrophin-1* is expressed in adipose tissue and up-regulated in the metabolic syndrome / С. Natal, M. A. Fortunato, P. Restituto [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 294 (1). – P. 52–60.
3. *Cardiotrophin-1* is a key regulator of glucose and lipid metabolism / M. J. Moreno-Aliaga, N. Perez-Echarri, B. Marcos-Gomez [et al.] // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 14 (2). – P. 242–253.
4. *Cardiotrophin-1* is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction / N. Lopez-Andres, A. Rousseau, R. Akhtar [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 563–573.
5. *Colosia A. D.* Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review / A. D. Colosia, R. Palencia, S. Khan // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2013. – Vol. 17 (6). – P. 327–338.
6. *Increased cardiotrophin-1* in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes / H. C. Hung, F. H. Lu, H. Y. Ou [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 169 (3). – P. 33–34.
7. *Plasma cardiotrophin-1* is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch / C. J. Pember-



ton, S. D. Raudsepp, T. G. Yandle [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2005. – Vol. 68. – P. 109–117.

8. *Plasma* cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis / K. Song, S. Wang, B. Huang [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2014. – Vol. 16 (9). – P. 686–692.

9. Reaven G. M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences / G. M. Reaven // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13 (4). – P. 238–243.

10. *Role* of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance / M. J. Moreno-Aliaga, A. Romero-Lozano, D. Castano [et al.] // *Adipocyte*. – 2012. – Vol. 1 (2). – P. 112–115.

11. *Secular* changes in U. S. prediabetes prevalence defined by Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose / K. Bullard, S. Aydah, G. Imperatore [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (8). – P. 2286–2293.

REFERENCES

1. Kolesnyk Yu.M., Kolesnyk M.Yu., Abramov A.V. Pathological remodeling of myocardium in spontaneous hypertensive rats with experimental diabetes mellitus: role of mitochondrial dysfunction. *Fiziologichnyi zhurnal* 2014; 3: 18-27.

2. Natal C., Fortuno M.A., Restituto P. et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294 (1): 52-60.

3. Moreno-Aliaga M.J., Pérez-Echarri N., Marcos-Gómez B., Larequi E., Gil-Bea F.J., Viollet B., Gimenez I., Martínez J.A., Prieto J., Bustos M. Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2011; 14 (2): 242-253.

4. López-Andrés N., Rousseau A., Akhtar R., Calvier L., Icigo C., Labat C., Zhao X., Cruickshank K., Díez J., Zannad F., Lacolley P., Rossignol P. Cardiotrophin-1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction. *Hypertension* 2012; 60 (2): 563-573.

5. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 17 (6): 327-338.

6. Hung H.C., Lu F.H., Ou H.Y., Wu H.T., Wu J.S., Yang Y.C., Chang C.J. Increased cardiotrophin-1 in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *Int J Cardiol.* 2013; 169 (3): 33-34.

7. Pemberton C.J., Raudsepp S.D., Yandle T.G., Cameron V.A., Richards A.M. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res.* 2005; 68 (1): 109-117.

8. Song K., Wang S., Huang B., Luciano A., Srivastava R., Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (9): 686-692.

9. Reaven G.M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (4): 238-243.

10. Moreno-Aliaga M.J., Romero-Lozano M.A., Castaco D., Prieto J., Bustos M. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. *Adipocyte* 2012; 1 (2): 112-115.

11. Bullard K.M., Saydah S.H., Imperatore G., Cowie C.C., Gregg E.W., Geiss L.S., Cheng Y.J., Rolka D.B., Williams D.E., Caspersen C.J. Secular changes in U. S. prediabetes prevalence defined by Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose. *Diabetes Care.* 2013; 36 (8): 2286-2293.

Надійшла 28.11.2014

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





УДК 616.248-085.33.017-036

В. О. Баташова-Галінська, Е. Т. Хурцидзе

НЕАНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЕФЕКТИ МАКРОЛІДІВ ТА ЇХ РОЛЬ У ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.248-085.33.017-036

В. А. Баташова-Галинская, Е. Т. Хурцидзе

НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАКРОЛИДОВ И ИХ РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проанализированы литературные источники о целесообразности рутинного долгосрочного использования макролидов при астме. Проведен сравнительный анализ группоспецифической и видоспецифической тест-систем и доказано, что видоспецифическая тест-система имеет преимущества в диагностике инфицирования *Chlamydia pneumoniae* при астме. При исследовании сыворотки крови группоспецифической тест-системой выявлено 14 (35 %) сероположительных больных с тяжелой бронхиальной астмой и 2 (10,52 %) — с легкой астмой. Видоспецифической тест-системой положительный титр антител IgG к *Chlamydia pneumoniae* выделен у 6 (18,75 %) лиц с тяжелым течением БА, в группе с легким течением заболевания таких пациентов было 9 (30 %). В случае положительного результата этой категории пациентов рекомендовано лечение препаратами, которые активны по отношению к *Chlamydia pneumoniae*, в частности макролидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, макролиды, *Chlamydia pneumoniae*.

UDC 616.248-085.33.017-036

V. O. Batashova-Galinska, E. T. Khurtsidze

NON-ANTIBACTERIAL EFFECTS OF MACROLIDE ANTIBIOTICS AND THEIR ROLE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA. REVIEW OF THE LITERATURE AND THE RESULTS OF OWN RESEARCH

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Today there is a little evidence to confirm or disprove the benefits of routine long-term use of macrolide antibiotics in asthma. From the first trial till today one may say that this group of antibiotics have also non-antibacterial effects and can be useful for the treatment of asthma. But in order to raise resistance and some side effects, macrolides are not recommended for long-term use. Subacute infections with atypical bacteria including *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* contribute to poor asthma control. Infection diagnosed with PCR studies from bronchoscopy samples (biopsy, brushing and BAL) can identify an asthma phenotype that has a favorable response to macrolide therapy.

In our study, we tried to find the methods to identify atypical infections that are most informative in patients with bronchial asthma. The 35% of seropositive severe bronchial asthma patients and the 10.52% of seropositive mild bronchial asthma patients have been revealed by group-specific test-system for blood serologic assessment. The positive title of antibodies IgG to *Chlamydia pneumoniae* has been revealed in 6 (18.75%) patients with severe bronchial asthma course by species-specific test-system. There were 9 (30%) of the same patients in the mild bronchial asthma group.

A comparative analysis group-specific and video-specific test systems proved that video specific test system has significant advantages in the diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with asthma. In the case of a positive result for this category of patients, it is recommended treatment with drugs which are active with respect to *Chlamydia pneumoniae*, in particular with macrolides antibiotics.

Key words: bronchial asthma, macrolides, *Chlamydia pneumoniae*.

Загальні відомості про макроліди

Макроліди є добре відомою групою антимікробних препаратів. Широкий спектр актив-

ності дозволяє використовувати їх у клінічних протоколах надання допомоги при різних патологіях. Ця група антибіотиків дістала свою назву за складом кільця макроциклічних лакто-

нів, яке може містити до 23 атомів. Макроліди, що найчастіше використовуються, мають 14 (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин і рокситроміцин) або 15 (наприклад азитромі-



цин) атомів. Більшість активні щодо граммпозитивних коків (включаючи анаероби), внутрішньоклітинних збудників і мають обмежену грамнегативну активність.

Антибактеріальний ефект макролідів складається з інгібування бактеріального синтезу протеїну, руйнування бактеріальної біоплівки й ослаблення інших бактеріальних факторів вірулентності [1].

Неантибактеріальні ефекти макролідів

Крім прямих протимікробних властивостей, макроліди відомі своєю моделюючою дією на компоненти імунної системи людини. Макроліди інгібують синтез і секрецію протизапальних цитокінів при їхньому збільшеному вивільненні. Найбільш виражений ефект відзначено щодо нейтрофілів: зменшення акумуляції, адгезії й апоптозу нейтрофілів. Також є дослідження про вплив макролідних антибіотиків на клітинний імунітет (вплив на регуляцію клітинних Т-лімфоцитів і презентацію антигену) [1].

Макроліди, що належать до 14- або 15-членних, демонструють інші ефекти, крім антибактеріальних. Існують повідомлення про зменшення симптомів і збільшення середньої тривалості життя у пацієнтів з дифузним панбронхіолітом (ДПБ) на тлі прийому еритроміцину. Після 1987 р., коли еритроміцин був уведений до стандартної терапії ДПБ, відмічалось збільшення 10-річного виживання з 10–20 до 90 % і більше [1].

Дослідники К. Sugiyama et al. (2013) продемонстрували, що азитроміцин і кларитроміцин моделюють функцію дендритних клітин [13].

Еритроміцин та інші макроліди інгібують секрецію респіраторних глікопротеїнів. Існує гіпотеза про сприятливий вплив макролідів на реологію бронхіальної секреції. Відновлення функції регулярного хлорного

каналу, що спостерігається у пацієнтів з муковісцидозом на тлі макролідної терапії, доводить цю гіпотезу [11].

При вивченні впливу рокситроміцину на молекулярні механізми астматичного запалення в умовах *in vivo* й *in vitro* було доведено, що макроліди пригнічують продукцію цитокінів, зокрема IL-5, IL-8, IL-6 й GM-CSF, інгібують адгезію нейтрофілів до епітеліальних клітин, респіраторний вибух нейтрофілів і секрецію слизу в дихальних шляхах людини [11]. Зведені дані про протизапальні та імуномодельючі ефекти макролідів подаються в табл. 1.

Ефективність макролідів при бронхіальній астмі

У роботі The Global Initiative for Asthma (GINA, 2010) наводяться такі рекомендації з приводу застосування макролідів

у пацієнтів з бронхіальною астмою (БА) [5]:

— деякі макроліди (еритроміцин) збільшують ризик токсичності теофіліну;

— макролід тролеандроміцин має невеликий стероїд-потенціювальний ефект (steroid-sparing effect) при використанні з метилпреднізолоном, але його дія може бути результатом зменшення метаболізму глюкокортикостероїдів на тлі прийому макролідів, отже, не поліпшується безпека застосування стероїдів. Інші ефекти при тривалому застосуванні макролідів при астмі досліджуються;

— при респіраторних інфекціях на тлі БА ефект від прийому макролідів залишається незрозумілим;

— у перегляді 2011 р.: відносно невелике контрольоване дослідження не довело користі від додавання кларитроміцину у дорослих з легкою й

Таблиця 1

Протизапальні й імуномодуляторні ефекти макролідів

Параметр	Відзначені результати
Продукція слизу	Зменшення об'єму й гіперсекреції. Збільшення мукоциліарного кліренсу й циліарної моторики
Бронхіальна гіперреактивність	Зниження бронхіальної гіперреактивності при проведенні проби з метахоліном. Зниження ендотеліну-1. Гальмування бронхіального м'язового скорочення, безпосередньо спричиненого гальмуванням ЦНС
Ушкодження епітелію й біологічно активні фосфоліпіди	Захист миготливого епітелію. Захист від активних форм кисню
Бактеріальна адгезія	Зменшення бактеріальної адгезії до епітелію
Поліморфноядерні клітини	Гальмування еластази нейтрофілів і супероксидантів. Стабілізація клітин дегрануляції. Прискорення апоптозу нейтрофілів за рахунок збільшення ЦАМФ. Стимуляція фагоцитозу макрофагами
Цитокіни й хемокіни	Пригнічення IL-1β й NTF у моноцитах
Продукція бактеріальної біоплівки	Зниження бактеріальної адгезії до епітелію
Т-клітини	Інгібування продукції IL-4 й IL-5, дозозалежний ефект [3]



помірно тяжкою астмою до низьких доз інгаляційних глюкокортикоїдів.

Аналіз досліджень щодо ефективності додавання макролідів до базисної терапії бронхіальної астми

Існує мало доказів клінічної користі макролідів при астмі у доступних рандомізованих контрольованих дослідженнях. Однак деякі результати з цього приводу свідчать про таке [11].

1. Об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1): немає статистично значущих даних щодо приросту ОФВ1 на тлі прийому макролідів порівняно із плацебо.

2. Форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ): немає статистично значущих даних щодо приросту ФЖЄЛ на тлі прийому макролідів порівняно з плацебо.

3. Пікова швидкість видиху (ПШВ): немає аналізу щодо цього показника. Дослідження свідчать про значне збільшення наприкінці 6-тижневого лікування для ранішньої ПШВ ($p=0,04$) і для вечірньої ПШВ ($p=0,02$). Однак упродовж наступних 6 міс. після закінчення лікування в обох групах (контрольній і досліджуваній) зафіксована незначна різниця для цього показника.

4. Прийом оральних стероїдів: не було ніяких істотних розходжень щодо кількості оральних стероїдів, які використовувалися на тлі прийому макролідів.

5. Ранішні й нічні симптоми: немає аналізу. Повідомлення про несуттєве зменшення нічних і ранішніх симптомів у досліджуваній групі порівняно з групою плацебо за 6 міс. лікування.

У рандомізованому, подвійному, сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, у якому взяли участь 55 пацієнтів із хронічною стабільною астмою (інфіковані *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pn.*) і *Chlamydia*

pneumoniae (*Ch. pn.*)), застосовували кларитроміцин 500 мг. Було продемонстровано значне збільшення ОФВ1 і зниження експресії IL-5 [11].

У найбільшому рандомізованому дослідженні S. L. Johnston et al. (2006) взяли участь 278 пацієнтів. Загострення БА лікували телітроміцином дозою 800 мг на добу протягом 10 днів або плацебо. Активна група на тлі прийому макролідів показала більш швидке купірування симптомів і значне збільшення ОФВ1 порівняно з контрольною. Цей ефект нівелювався протягом місяця. Пацієнти, які продемонстрували ефект від лікування макролідами, мали в основному позитивні серологічні маркери гострої *M. pn.* або *Ch. pn.* інфекції [9].

В іншому багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні паралельних груп дітей 6–17 років з персистуючою помірно або тяжкою БА оцінювали ефективність азитроміцину й монтелукасту порівняно з плацебо як інгаляційних агентів з метою зменшення дози інгаляційних стероїдів. Дослідження було припинено достроково через недостатню ефективність обох препаратів [7].

Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження за участі 92 пацієнтів, серед яких 12 (13 %) хворих продемонстрували докази *M. pn.* або *Ch. pn.* інфікування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а 80 (87 %) були ПЛР-негативними, показало такі результати: на тлі прийому кларитроміцину 500 мг двічі на добу протягом 16 тиж. було відзначено поліпшення гіперчутливості дихальних шляхів, однак ця перевага не супроводжувалася покращанням інших вторинних показників [14].

Застосування азитроміцину 600 мг на тиждень протягом 6 тиж. порівняно з плацебо продемонструвало чітку кореля-

цію між перебігом БА й рівнем сироваткових антитіл Ig до *Ch. pn.* і сприятливий вплив азитроміцину на загальні симптоми БА (кашель, хрипи, задишка, порушення сну) [6].

Результати ще одного дослідження показують позитивний вплив макролідів на частоту загострень, об'єм мокротиння й маркери запалення. Низькі дози макролідів варто застосовувати протягом не менш як 3 міс. для створення й підтримки цих корисних ефектів [2].

Цікавим є дослідження нової молекули EM-703 (нове похідне еритроміцину без бактерицидного ефекту), яка змінює кортикостероїдну резистентність, викликану окисним стресом [3].

Ще одне подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження 278 пацієнтів з помірно й тяжкою БА (61 % з інфікуванням *M. pn.* або *Ch. pn.*) із загостренням астми у дорослих (18–55 років), що супроводжувалося хрипами та задишкою, ПШВ < 80 %, продемонструвало на тлі прийому телітроміцину (800 мг один раз на день, протягом 10 днів) при проведенні стандартної терапії поліпшення симптомів (51 % у групі прийому телітроміцину, 29 % у контрольній групі). Однак змін в ОФВ1 і коливань ПШВ не зафіксовано [9].

Таким чином, сьогодні існує мало доказів, щоб підтвердити або спростувати доцільність рутинного довгострокового використання макролідів при БА. Європейська респіраторна спільнота й Американське торакальне товариство (2014) не рекомендують застосовувати макроліди для лікування тяжкої БА у дорослих і дітей через підвищення резистентності до макролідів і невелику кількість клінічних переваг його застосування [10].

Однак пацієнти з ознаками атипичної бактеріальної інфекції у дихальних шляхах можуть використовувати в лікуванні макроліди [12].



Результати власних досліджень

Проводився пошук найбільш інформативних методів виявлення атипової інфекції у пацієнтів з БА. На вибірці 151 хворого на БА, з яких у 102 осіб був тяжкий та у 49 осіб — легкий перебіг захворювання, вивчали інфікування *Ch. pn.* за допомогою серологічних методів виявлення титру антитіл IgG. У дослідження включено 40 пацієнтів з тяжким і 19 осіб з легким перебігом БА з використанням методики «непряма ELISA» *in vitro* тест-системою PLATELIA® CHLAMYDIA IgG (групоспецифічний метод). Для виявлення антитіл безпосередньо до *Ch. pn.* (видоспецифічний метод) обстежено 60 хворих з різним перебігом БА, з них 32 пацієнти (19 чоловіків, 13 жінок) з тяжким і 30 (11 чоловіків, 19 жінок) — з легким перебігом захворювання. Застосовано імуноферментну тест-систему «ХламиБест-IgG-стрип», призначену для виявлення імуноглобулінів класу G до антигенів *Chlamydia pneumoniae* у сироватці крові людини.

У подальшому, враховуючи багато факторів, що впливають на імунну відповідь при дослідженні серологічними методами, використано також методику ПЛР. Цей метод застосовували для виділення геному з мокротиння хворих із тяжким перебігом БА. Досліджено 30 хворих з тяжкою БА у стані загострення.

Усі дослідження проводилися на базі багатопрофільної медичної лабораторії «Діамед» (чинне свідоцтво про атестацію МОЗ України № 035/14 від 14.05.2014 р.).

При використанні групоспецифічної серологічної тест-системи діагностично значущі титри антитіл (різко позитивний, позитивний, слабо позитивний) до *Chlamydia* виявлені у 14 (35 %) хворих з тяжкою та у 2 (10,52 %) з легкою БА. Видоспецифічна тест-система ви-

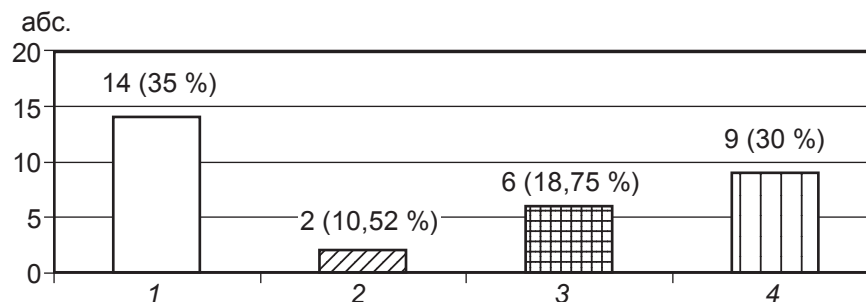


Рис. 1. Рівень інфікування *Chlamydia pneumoniae* хворих на бронхіальну астму, що виявлявся за допомогою різних серологічних тест-систем: 1 — групоспецифічний метод, тяжкий перебіг БА; 2 — групоспецифічний метод, легкий перебіг БА; 3 — видоспецифічний метод, тяжкий перебіг БА; 4 — видоспецифічний метод, легкий перебіг БА

явила 6 (18,75 %) пацієнтів з тяжким та 9 (30 %) осіб — з легким перебігом захворювання, які були інфіковані *Ch. pn.* (рис. 1). Отже, видоспецифічна тест-система демонструє нижчий відсоток виявлення, однак використання цієї методики виключає отримання помилкових результатів, зокрема виявлення сумарної антитіл IgG до всієї групи *Chlamydia*.

Дослідження мокротиння із застосуванням ПЛР не виявляє геному *Ch. pn.* Ефективність виявлення геному за допомогою ПЛР вельми залежить від матеріалу, взятого для дослідження. Так, позитивні результати, за даними світової літератури, отримані тільки при безпосередньому дослідженні зразків легеневої тканини. Це можна пояснити особливостями життєвого циклу хламідій [4; 8].

Висновки

1. У разі тяжкого перебігу БА з частими інфекційно-зумовленими загостреннями доцільно провести діагностику інфікування *Ch. pn.*

2. Установлено, що найбільш актуальним для діагностування *Ch. pn.* у хворих на БА є серологічний метод виявлення титру антитіл IgG.

3. Проведений порівняльний аналіз групоспецифічної та видоспецифічної тест-систем довів, що видоспецифічна тест-система має суттєві переваги у діагностиці інфікування *Ch. pn.* серед хворих на БА,

оскільки виключає можливість виявлення сумарної антитіл IgG до всієї групи хламідій.

4. У разі позитивного результату цієї категорії пацієнтів рекомендовано довгострокове лікування препаратами, що активні по відношенню до *Ch. pn.*, зокрема макролідами.

Незважаючи на відсутність суперечності результатів особистих досліджень і наданих у міжнародних джерелах, залишається низка нерозв'язаних проблем, що потребують подальшого дослідження довготривалої терапії макролідами у пацієнтів із зазначеною патологією з позиції нових наукових підходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics — part 1: biological mechanisms* / J. Altenburg, C. S. de Graaff, T. S. van der Werf, W. G. Boersma // *Respiration*. — 2011. — Vol. 81 (1). — P. 67–74.
2. *Effects of macrolide antibiotics — part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy* / J. Altenburg, C. S. de Graaff, T. S. van der Werf, W. G. Boersma // *Respiration*. — 2011. — Vol. 81 (1). — P. 75–87.
3. *EM-703, an non-antibacterial erythromycin derivative, restores HDAC2 activity on diminished by hypoxia and oxidative stress* / C. Charron, T. Sumakuzo, S. Oomura, K. Ito // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2007. — Vol. 175. — P. 640.
4. *Chlamydia pneumoniae persists in TLR2 positive alveolar epithelial cells type II and alveolar macrophages of COPD patients* / D. Droemann, T. Goldmann, J. Rupp [et al.] // *E. R. J.* — 2003. — Vol. 22 (45). — P. 125.
5. *GINA report, global strategy for asthma management and prevention* [Electronic resource] / E. D. Bateman,



L. P. Boulet, A. A. Cru [et al.]. – 2010. – Access mode : http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2010_1.pdf

6. Hahn D. L. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma / D. L. Hahn, M. B. Plane, O. S. Mahdi // *PLOS Clin. Trials*. – 2006. – Vol. 1. – P. 11.

7. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update / V. Hernando-Sastre // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 92–98.

8. *Chlamydia pneumoniae* respiratory infection in guinea pigs / T. R. Hsiue, T. M. Lin, C. W. Chen, C. H. Lee // *E. R. J.* – 2000. – Vol. 22 (45). – P. 350.

9. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma / S. L. Johnston, F. Blasi, P. N. Black [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1589–1600.

10. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K. F. Chung, E. S. Wenzel, J. L. Brozek [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 343–373.

11. Macrolides for chronic asthma (review) / L. Richelde, G. Ferrara, T. J. Lasserion, P. G. Gibson // *The Cochrane collaboration*. – Published by John Willey & Sons Ltd., 2008. – 38 p.

12. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease / P. Spagnolo, M. Leonardo, F. Bush, A. Bush // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 239–251.

13. Sugiyama K. Differing effects of claritromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells / K. Sugiyama, R. Shirai, H. Mu-

kae // *Clin. Exp Immunol.* – 2007. – Vol. 147. – P. 540–546.

14. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma / E. R. Sutherland, T. S. King, N. Icitovic [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126 (4). – P. 747–753.

REFERENCES

1. Altenburg J., de Graaff C.S., van der Werf T.S., Boersma W.G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics — part 1: biological mechanisms. *Respiration* 2011; 81 (1): 67-74.

2. Altenburg J., de Graaff C.S., van der Werf T.S., Boersma W.G. Effects of macrolide antibiotics — part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 2011; 81 (1): 75-87.

3. Charron C., Sumakuza T., Oomura S., Ito K. EM-703, an anti-bacterial erythromycin derivative, restores HDAC2 activity on diminished by hypoxia and oxidative stress. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 175: 640.

4. Droemann D., Goldmann T., Rupp J. et al. *Chlamydia pneumoniae* persists in TLR2 positive alveolar epithelial cells type II and alveolar macrophages of COPD patients. *E. R. J.* 2003; 22 (45): 125.

5. Bateman E.D., Boulet L.P., Cru A.A. et al. GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2010 [Electronic resource] Access mode: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2010_1.pdf

6. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treat-

ment for asthma. *PLOS Clin. Trials* 2006; 1: 11.

7. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update. *Allergologia et Immunopathologia* 2010; 38 (2): 92-98.

8. Hsiue T.R., Lin T.M., Chen C.W., Lee C.H. *Chlamydia pneumoniae* respiratory infection in guinea pigs. *E. R. J.* 2000; 22 (45): 350.

9. Johnston S.L., Blasi F., Black P.N. et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1589-1600.

10. Chung K.F., Wenzel E.S., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 343-373.

11. Richelde L., Ferrara G., Lasserion T.J., Gibson P.G. Macrolides for chronic asthma (review). *The Cochrane collaboration*. Published by John Willey & Sons Ltd., 2008. 38 p.

12. Spagnolo P., Leonardo M., Bush F., Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 239-251.

13. Sugiyama K., Shirai R., Mukae H. Differing effects of claritromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells. *Clin. Exp Immunol.* 2007; 147: 540-546.

14. Sutherland E.R., King T.S., Icitovic N. et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2010; 126 (4): 747-753.

Надійшла 3.09.2014

УДК 577.175.732:616.33/34

П. Б. Пікас, Б. С. Полінкевич

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГАСТРИНУ І ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 577.175.732:616.33/34

П. Б. Пікас, Б. С. Полінкевич

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГАСТРИНА И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Охарактеризованы основные формы гастрита: гастрин-13, гастрин-17, гастрин-34. Показана роль гастрина в возникновении патологии желудочно-кишечного тракта: гастрин влияет на уровень pH желудка, с возрастом его продукция увеличивается и повышается под влиянием инсулина, свободных аминокислот, гиперкальциемии. Определено влияние других веществ на количество гастрина: простагландин E, эндорфины и кальцитонин угнетают секрецию гастрина; после ваготомии уровень гастрина в крови возрастает. Секрецию гастрина повышают стресс, высо-



кий уровень глюкокортикоидов. Увеличение количества гастрин может быть причиной развития рака желудка. Показана прямая связь между кислотностью желудочного сока и морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка и толстого кишечника (в том числе полипов), которые обусловлены гипергастринемией.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, гастрин, соляная кислота, полипы, рак желудка.

UDC 577.175.732:616.33/34

P. B. Pikas, B. S. Polinkevych

CORRELATION BETWEEN GASTRIN AND PATHOLOGICAL PROCESSES IN GASTROINTESTINAL TRACT

P. L. Schupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The role of gastrin in the origin of pathology of gastrointestinal tract is determined; gastrin influences the level of the stomach pH; with age its production is increased under influence of the insulin, free amino acid and hypercalcemia. Influence of other substances on the gastrin level is determined: prostaglandin E, endorphins and calcitonin suppress the secretion of gastrin; on the contrary, after the vagotomy the level of gastrin in the blood grows. The secretion of gastrin is increased by stress and high level of glucocorticoids.

Change in the amount of gastrin in the blood — is a measure that determines the gastro-intestinal tract (gastrinoma, gastric cancer, pernicious anemia, atrophic gastritis). The duodenal bile reflux can stimulate gastrin secretion, at gastritis-reflux content of basal gastrin in the blood serum increases 3 times or more, and with the aggravation of gastric ulcer its content also increases.

The growth of gastrin level may be the reason of the stomach cancer development. Chronic inflammation of the colon causes polyps. Demonstration of the ability of gastrin cause degeneration of polyps to adenomas, which may become malignant formation. Gastrin can enhance invasiveness of malignant tumors and their metastases. Development of cancerous tumors promotes both high and low levels of gastrin.

Therefore it is shown a direct relationship between acidity of gastric juice and morphological changes in the mucosa of the stomach and colon, which are caused by hypergastrinemia, all of which will develop effective methods for the prevention of recurrence of polyps and prevent their degeneration and determine the prospects of our research. It is shown a direct connection between the acidity of gastric juice and morphological changes in the mucosa of the stomach and large intestine (including polyps), which are caused by hypergastrinemia.

Key words: gastrointestinal tract, gastrin, hydrochloric acid, polyps, cancer of stomach.

Значне місце у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту посідає онкологічна колоректальна патологія, що визначає актуальність вивчення передракових станів, які мають або потенційний ризик малігнізації, або створюють сприятливий фон для цього [8]. Передракові стани й онкологічні процеси шлунково-кишкового тракту молодшають — зокрема, хронічний гастрит, який належить до передракових станів, діагностується у дітей з восьмирічного віку [19]. При вираженому атрофічному гастриті в ділянці антрального відділу шлунка ризик розвитку раку у ньому є вищим (у 90 разів), ніж у людей з нормальною слизовою оболонкою шлунка.

Патологічні стани верхніх відділів травної системи, які супроводжуються зниженням синтезу соляної кислоти (атрофічний гастрит, хронічний гіпертрофічний поліаденоматозний гастрит, тривале лікування антисекреторними препаратами), призводять до морфо-

функціональних і мікроекологічних порушень у шлунково-кишковому тракті [32]. До формування хронічної запальної патології шлунково-кишкового тракту призводить також функціональний дисбаланс між дією агресивних факторів на слизову оболонку й активністю системи цитопротекції [22], що лежить в основі гастроінтестинальної гіперреактивності, якої немає у здорових людей [7]. При активізації дії агресивних факторів на слизову оболонку шлунка підвищується його кислото-пептична активність, прискорюється моторно-евакуаторна діяльність і знижуються замикальні функції клапанних структур верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

У регуляції кислотопродукції шлунка та у відповіді на подразник, пов'язаний з їжею, головна роль належить нервовим (холінергічний вплив) і гуморальним (гастриновий генез) факторам [27]. На рівень гастрину у крові впливає їжа, яка є фі-

зіологічним стимулятором його звільнення. Період напіврозпаду гастрину — 8 хв. Прийом білкової їжі збільшує концентрацію гастрину в крові (удвічі), а максимальний рівень його в крові виникає через 20 хв. Підвищення концентрації гастрину в плазмі крові після сніданку в більшості людей асоціюється з паралельними змінами інтрагастральної кислотності (рН) [13]. Рівень гастрину підвищують також кава та куріння цигарок.

Гастрин утворюється в основному в G-клітинах залоз антрального відділу шлунка, а виділяється при дії рефлексорних (розтягування шлунка), хімічних (кальцій і адреналін) і нервових факторів. Гастрин виводиться нирками, де після фільтрації та резорбції розщеплюється. Існують три основні форми гастрину: гастрин-13 (складається із 13 амінокислот), гастрин-17 (складається із 17 амінокислот) і гастрин-34 (складається із 34 амінокислот). Гастрин-34 син-



тезується в основному в підшлунковій залозі, а гастрин-13 і гастрин-17 — у шлунку. Гастрин-17 — біологічно активний пептид, який є найбільш важливим компонентом гастрин-холецисто-кінінової системи та регулює фізіологічні функції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Рівень гастрину-17 у сироватці крові залежить від наявності чи відсутності запалення в шлунку, внутрішньошлункової кислотності та дії різних стимуляторів. Базальний рівень гастрину з віком зростає [10; 18]. Секреція його підвищується під впливом інсуліну, олігопептидів і вільних амінокислот, які присутні в шлунку чи у плазмі крові, а також при гіперкальціємії. Існує синтетичний аналог природних гастринів — пентагастрин.

Гастрин сприяє вивільненню гістаміну з ентерохромафіноподібних клітин (ECL-клітин), який є найсильнішим стимулятором секреції соляної кислоти. Збудження гастринових рецепторів впливає на секрецію соляної кислоти. Гіпергастринемія може виникати при таких захворюваннях, як перніційна анемія, атрофічний гастрит, вітиліго.

Гастрин сприяє секреції бікарбонатів і слизу в слизовій оболонці шлунка, забезпечуючи її захист від дії соляної кислоти та пепсину. Соляна кислота пригнічує секрецію гастрину — при високому рівні інтрагастрального рН секреція гастрину зменшується [43]. У результаті дії соляної кислоти на слизову оболонку антрального відділу шлунка гастрин звільняється до того часу, поки рН шлункового вмісту не досягне 2,5–3,0. При подальшому підвищенні кількості соляної кислоти виділення гастрину припиняється. Кисле середовище шлунка, наявність лізоциму та різних ферментів шлункового соку сприяють різкому зниженню вмісту мікроорганізмів (до 10^3 – 10^4 КУО/мл) [52].

При зниженій концентрації соляної кислоти стимулюється секреція гастрину, а при достатній кількості кислоти гастрин не секретується. При старінні добовий ритм інтрагастрального рН змінюється [14]. У похилому віці практично здорових людей інтрагастральний рН протягом доби є вищим, ніж у молодих. Відмічені денні коливання інтрагастрального рН, пов'язані з прийомом їжі. Після прийому їжі рН швидко зростає, через деякий час рН повертається до вихідних показників, а потім поступово знижується внаслідок посиленої кислотопродукції.

У дітей при високих показниках інтрагастрального рН надмірна кислотосупресивна терапія може мати негативні ефекти, оскільки вона підвищує ризик виникнення гострого гастроентериту та пневмонії [25; 33], а кислотозалежність у дитячому віці пов'язана не стільки з гіперацидністю, як із гастродуоденальною гіперчутливістю [3; 5; 36].

Соматостатин (секретується D-клітинами антрального відділу шлунка) інгібує парієтальні клітини та G-клітини [24], а при гіпергастринемії кількість його зростає. Простагландини E, ендорфіни і кальцитонін пригнічують секрецію гастрину. Гастрин збільшує продукцію простагландину E в слизовій оболонці шлунка, що призводить до місцевого розширення судин, посилення кровозабезпечення і фізіологічного набряку слизової оболонки шлунка, сприяє міграції до неї лейкоцитів, які беруть участь у фагоцитозі та перетравленні їжі, секретуючи різні ферменти. Рецептори до гастрину є у тонкій кишці та в підшлунковій залозі, тому гастрин сприяє збільшенню секреції секретину, холецистокініну, соматостатину, а також кишкових і панкреатичних ферментів, створюючи тим самим умови для кишкової фази травлення. Гастрин впливає на трофіку слизової оболон-

ки та моторику шлунка і тонкої кишки, на абсорбцію води й електролітів, секрецію інсуліну та кальцитоніну, звільнення інших гастроінтестинальних гормонів [17]. Установлений взаємозв'язок між вмістом гастрину та жовчних кислот — жовчні кислоти впливають на G-клітини антрального відділу шлунка і відповідно на синтез гастрину [24]. Перистальтика шлунка та дванадцятипалої кишки може змінюватися під дією різних гормонів — посилюється під впливом холецистокініну і гастрину та пригнічується при дії секретину, глюкагону і соматостатину [34; 48].

Активізація гастрином відповідних рецепторів шлунка трофічно впливає на парієтальні клітини, збільшуючи їх швидкість дозрівання і масу. Тривалий прийом блокаторів протонної помпи викликає гіпергастринемію та пригнічує секрецію соляної кислоти, що призводить до гіперплазії слизової оболонки шлунка, а пізніше — до атрофічного гастриту [10; 11; 29]. Різка відміна блокаторів протонної помпи може призвести до феномену «кислотного рикошету» (секреція кислоти підвищується до рівня більшого, ніж до лікування). Одним із кращих індикаторів атрофічного гастриту [45] є зниження вмісту гастрину і пепсиногену в крові [48]. Слизове запалення, що виникає внаслідок інфікування *H. pylori*, стимулює секрецію гастрину, підвищуючи рівень соляної кислоти [4]. Тому за наявності тривалої гіпергастринемії необхідна підтримка нормального стану мікробіоценозу товстої кишки [15; 47]. У пацієнтів із вираженим атрофічним гастритом у ділянці антрального відділу ризик раку шлунка в 90 разів вищий, ніж у людей з нормальною слизовою оболонкою шлунка [21].

Гіпергастринемія може порушувати ріст ентерохромафіноподібних (ECL) і парієтальних клітин, включаючи неопла-



зію, але можливість їх подальшого переходу в дисплазію та карциноід дискутується [46; 48]. Парієтальні клітини змінюються швидше (порівняно з основними) і більшою мірою, тому при патологічному процесі, у першу чергу, порушується кислотоутворювальна функція шлунка. Тривале введення максимальних доз гастрину посилює гіперплазію клітин залоз шлунка [40], тривале введення омепразолу призводить до розвитку гіперплазії слизової оболонки товстої кишки і дисбіотичних процесів [28] та викликає рак шлунка [37].

Зміна рівня гастрину в крові — це показник, що визначає захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрономі, рак шлунка, перніціозна анемія, атрофічний гастрит). У хворих із дуоденальними виразками після проведення ерадикації *Helicobacter pylori* рівень сироваткового гастрину-17 зменшується на 39,3 % [17; 26], що є важливим показником відображення не тільки стану слизової оболонки антрального відділу шлунка, але й регуляції його кислотопродукції [10; 18]. Ацетилхолін як медіатор блукаючого нерва посилює виділення гастрину і сенсibiliзує парієтальні клітини до його дії. Після ваготомії базальний рівень гастрину в сироватці крові зростає [51]. При збільшенні кількості парієтальних клітин, підвищеній їх чутливості до вагальної чи гормональної стимуляції, при активації тонузу блукаючого нерва, підвищеній концентрації гістаміну і гастрину в крові та при послабленні механізмів інгібіції соляної кислоти виникає надлишкова активність кислото-пептичного фактора. Кількість парієтальних клітин може зростати внаслідок впливу гастрину і гістаміну [1; 38], оскільки гастрин трофічно впливає на парієтальні клітини слизової оболонки шлунка, а гістамін активізує гістамін-2 рецептори парієтальних клітин, стимулюючи

продукцію соляної кислоти [43].

При загостренні виразки шлунка надлишок гастрину є захисно-адаптивною реакцією, оскільки він стимулює регенерацію та сприяє покращанню репараційних процесів і загоєнню дефекту [26]. При дуоденогастральному рефлюксі закид жовчі може стимулювати виділення гастрину, збільшуючи кількість гастринопродукуючих клітин у ділянці атрума. При рефлюкс-гастриті вміст базального гастрину в сироватці крові зростає удвічі та більше [24]. При загостренні хронічного біліарного панкреатиту активність процесів апоптозу епітеліоцитів шлунка знаходиться в зворотній залежності від кількості гастринсекретуючих клітин слизової оболонки шлунка. Секреція гастрину також підвищується при стресі (посилюється симпатична стимуляція шлунка), при високому рівні глюкокортикоїдів у крові або при прийомі екзогенних глюкокортикоїдів та інгібіторів біосинтезу простагландинів. Це пояснює появу «стресових», стероїдних, нестероїдних виразок шлунка та гастритів. У хворих після гастректомії та при гіпотиреозі рівень гастрину в крові знижується.

Багато авторів вивчали рівень гастрину і пепсиногену-1 у хворих на рак шлунка, у яких установлена їх зміна на 60 %, та у 60 % хворих серед групи ризику [39]. Гастрин бере участь у канцерогенезі [50], де він є промотором росту раку шлунка. Однією з причин розвитку новоутворень слизової оболонки товстої кишки є наявність тривалої гіпергастринемії, яка зумовлюється гіпоацидністю шлункового соку або ахілією, є наслідком тривалого прийому блокаторів протонної помпи при лікуванні гастроєзофагального рефлюкса та при синдромі Золлінгера — Еллісона [9; 41; 42; 44]. Тому до групи ризику розвитку раку шлунка на-

лежать люди з гіпоацидністю шлункового соку та з ахілією, у яких атрофічні й неопластичні зміни в слизовій оболонці шлунка зумовлені трофічною дією гастрину. Розвитку ракової пухлини сприяє як високий, так і низький рівень гастрину. Експериментально доведено, що недостатня кількість гастрину може бути також причиною розвитку раку шлунка. При локалізації пухлини в тілі шлунка встановлена гіпергастринемія, а при локалізації в пілоричній ділянці — гіпогастринемія. У хворих на рак шлунка змінюється концентрація гастрину в сироватці крові, що залежить від клініко-морфологічних особливостей пухлини [23].

При хронічному запаленні товстої кишки можуть виникати поліпи [20]. Переважання в раціоні висококалорійних продуктів знижує моторну активність товстої кишки, а жовчні кислоти, які в процесі травлення перетворюються на канцерогенні речовини, мають триваліший контакт зі слизовою оболонкою товстої кишки. За таких умов інтенсивність репарації епітеліальних клітин слизової оболонки, які оновлюються кожні 4–6 днів, не завжди може протистояти дії канцерогенів [31]. У періоді ембріонального розвитку може бути надлишок зародкового матеріалу, який внаслідок запального процесу трансформується в новоутворення (зокрема в поліпи) [20].

Гіпергастринемія призводить до зростання активності ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), підвищення вмісту нітрогену оксиду азоту [12; 35; 49], зменшення активності процесів перекисного окиснення ліпідів і підвищення активності супероксиддисмутази і каталази [12]. Гіпергастринемія активує процеси проліферації епітеліоцитів товстої кишки та є одним із чинників розвитку поліпів і раку товстої кишки [6; 30], вона може брати



участь у міграції клітин, тобто відігравати роль у процесі оновлення та загоєння ушкоджень. Гастрин здатний посилювати інвазивність злоякісних пухлин та їх метастазування [16; 20]. Поліпи є доброякісними пухлинами залозової структури, які частіше розвиваються на фоні гастриту (хронічного), що є запаленням слизової оболонки шлунка. Була показана здатність гастрину викликати переродження поліпів на аденоми, які можуть переходити в злоякісні утворення, що привертає увагу лікарів і вчених [16].

Таким чином, наведений огляд літератури свідчить про прямий зв'язок між кислотністю шлункового соку та морфологічними змінами в слизовій оболонці шлунка і товстого кишечника, які зумовлені гіпергастринемією [2]. Тому діагностика і лікування поліпів шлунка залишаються однією з актуальних проблем захворювань травного каналу в сучасній хірургії. З'ясування взаємозв'язку між наявністю поліпів у травному тракті та підвищенням рівнем гастрину в крові, а також причин гіпергастринемії у таких пацієнтів дозволять розробити ефективні методи профілактики рецидиву поліпів та їх переродження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А. Нормальная физиология / Н. А. Агаджанян. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 520 с.
2. Боброва В. І. Антисекреторні і пробіотичні паралелі при лікуванні дітей з хронічним гастродуоденітом (Матеріали конференції) / В. І. Боброва, С. С. Вороніна, Т. В. Рубан // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1 (41). – С. 148–151.
3. Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез / Б. П. Бабкин ; пер. с англ. Е. А. Пузыревой. – Л. : Медгиз, 1960. – 758 с.
4. Баженов Л. Г. Регрессия злокачественных опухолей с помощью микроорганизмов и перспективы использования этого феномена в медицинской практике / Л. Г. Баженов, Т. Л. Баженова // Новые технологии в медицине. – СПб., 2005. – С. 111.
5. Гайтон А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон ; пер. с англ. В. И. Кобринна. – М. : Логосфера, 2008. – 296 с.
6. Действие мультипробиотика «Симбитер ацидофильный» на процессы липопероксидации в слизистой оболочке желудка крыс при длительной гипохлоргидрии / Е. А. Дворченко, С. А. Сенин, Т. В. Бородина, Л. И. Остапченко // Биология будущего: традиции и инновации : материалы Всероссийской конференции молодых ученых. Екатеринбург, 2010 г. – Екатеринбург, 2010. – С. 140–141.
7. Денисов М. Ю. Клинические и морфофункциональные аспекты патологии органов пищеварения у детей с аллергодерматозами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.09 — Педиатрия / М. Ю. Денисов ; Томск. мед. ин-т. – Томск, 2000. – 35 с.
8. Скрининг предраковых состояний и рака толстой кишки : метод. рекомендации / М. П. Захараш. – К. : Медицина, 2006. – 23 с.
9. Ивашкин В. Т. Эффективность нового ингибитора протонной помпы при лечении гастроэзофагальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, Н. Ю. Ивашкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 5. – С. 47–49.
10. Иммуноферментный анализ на пепсиноген-Л, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П. Сипонен, Э. Форсблум, О. Суованейми, М. Харконен // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 46–51.
11. Ивашкин В. Т. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 78–84.
12. Кімакович В. Й. Зміни вмісту нітрогену оксиду, активності NO-синтаза та процесів ліпопероксидації за умов блокування ССК-1/2 рецепторів та ЦОГ-2 у слизовій оболонці товстої кишки щурів при гіпергастринемії / В. Й. Кімакович, П. О. Скларов // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 4. – С. 13–17.
13. Особенности изменений интрагастрального рН и продукции гастринина в ответ на стандартный завтрак у практически здоровых людей разного возраста / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, С. С. Наскалова, Ю. В. Гавалко // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – № 1. – С. 3–14.
14. Коркушко О. В. Трансформация шлункової секреції під час фізіологічного старіння людини: секреція, стимульована гістаміном та пента-

гастрином / О. В. Коркушко, Д. М. Якименко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 34–39.

15. Корсунский А. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский. – М. : Медпрактика, 2002. – 168 с.

16. Крылов Н. Н. К методике оценки результатов операций на желудке / Н. Н. Крылов, М. И. Кузин // Хирургия, 2000. – № 2. – С. 17–20.

17. Макаренко Е. В. Динамика уровня сывороточного гастринина-17 у больных дуоденальными язвами после проведения эрадикации *Helicobacter pylori* / Е. В. Макаренко // Вестник ВГМУ. – 2004. – № 3 (3). – С. 36–39.

18. Незэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастринина-17 и пепсиногена-1 в сыворотке / Х. Ваанен, М. Ваухонен, Т. Хелске [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 4. – С. 26–32.

19. Передопухольевые изменения слизистой оболочки желудка: морфологические аспекты изучения биопсийного материала / Д. С. Мельниченко, Г. В. Белова, Д. В. Сазонов, А. А. Будзинский // Клиническая эндоскопия. – 2008. – № 3. – С. 38–45.

20. Пойда О. І. Поліпи та поліпоз товстої кишки / О. І. Пойда // Здоров'я України. – 2009. – № 12. – С. 60–61.

21. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства / Ф. Роккас // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 66–70.

22. Рысс Е. С. Фармакотерапия язвенной болезни / Е. С. Рысс, Э. Э. Звартау. – СПб. : Невский диалект ; М. : Бином, 1998. – 253 с.

23. Содержание гастринина в сыворотке крови больных с различными формами рака желудка / Ю. М. Степанов, Е. Н. Кушлинский, И. И. Гриценко, М. Б. Щербинина // Онкология. – 2000. – № 1/2 (2). – С. 43–46.

24. Степанов Ю. М. Гастрин у сыворотке крови больных на хронический рефлюкс-гастрит / Ю. М. Степанов, О. П. Самотуга // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5. – С. 47–51.

25. Томаш О. В. Приоритеты антисекреторной терапии: насколько они однозначны / О. В. Томаш // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 53–58.

26. Уголев А. М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных



блоков / А. М. Уголев, О. С. Радбиль. – М. : Наука, 1995. – 283 с.

27. Шмидт Р. Ф. Физиология человека / Р. Ф. Шмидт, Г. Тевса. – Т. 4. – М. : Мир, 1986. – 312 с.

28. Цитотопографія лектинових рецепторів слизової оболонки товстої кишки при дії «Омезу» і мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» концентрований та «Апібакт» / О. М. Радчук, Т. В. Берегова, А. М. Яценко, В. К. Рибальченко // Морфологія. – 2009. – № 3 (4). – С. 71–78.

29. Цирюк О. І. Шляхи корекції негативного впливу тривалої гіпергастринемії на секрецію соляної кислоти в шлунку / О. І. Цирюк // Фізіологічний журнал. – 2011. – № 57 (1). – С. 66–71.

30. Baldwin G. S. Gastrin, gastrin receptors and colorectal carcinoma / G. S. Baldwin, A. Shulkes // Gut. – 1998. – N 42 (4). – P. 581–584.

31. Bond J. H. Colon polyps and cancer / J. H. Bond // Endoscopy. – 2003. – N 35. – P. 27–35.

32. Burkitt M. D. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors / M. D. Burkitt, A. Varro, D. M. Pritchard // World J. Gastroenterol. – 2009. – N 15 (1). – P. 1–16.

33. Canani R. B. Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents a systematic review / R. B. Canani // Angel HIV Med. – 2007. – Vol. 8 (6). – P. 335–345.

34. Dockray G. J. Clinical endocrinology and metabolism / G. J. Dockray // Gastrin Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 18 (4). – P. 555–568.

35. Dockray G. Gastrin: old hormone, new functions / G. Dockray, R. Dimaline, A. Varro // Pflugers Arch. Eur. J. Physiology. – 2005. – Vol. 449. – P. 344–355.

36. Task J. Functional Gastrointestinal Disorders / J. Task, N. J. Talley, M. Cammilleri // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1466–1479.

37. Selway S. A. Potential hazards of longterm acid suppression / S. A. Selway // Scand. J. Gastroenterology. – 1990. – Vol. 178. – P. 85–92.

38. Isenberg J. Pathogenesis of peptic ulcer / J. Isenberg, Ch. T. Richardson, J. S. Fordtran // Gastrointestinal disease ; ed. by M. H. Sleisinger, J. S. Fordtran. – Philadelphia : W. B. Saunders, 1978. – P. 792–806.

39. Hallisey M. T. Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions / M. T. Hallisey, J. A. Dunn, J. W. Fielding // Scand J. Gastroenterology, Hepatology. – 1996. – Vol. 8. – P. 153–156.

40. Hamer H. M. Review article: the role of butyrate on colonic function

/ H. M. Hamer, D. Jonkers, K. Venema [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 104–119.

41. Hirschowitz B. I. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management / B. I. Hirschowitz // Am. J. Gastroenterology. – 1997. – Vol. 92 (3). – P. 44–48.

42. Jajatilaka S. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors / S. Jajatilaka, R. Shakov, R. Eddi // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2007. – Vol. 37. – P. 241–247.

43. Kalaitzakis E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) / E. Kalaitzakis. – 2007. – Vol. 3 (4). – P. 653–663.

44. Leach J. D. Evolutionary perspective on dietary intake of fibre and colorectal cancer / J. D. Leach // Europ. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 61. – P. 140–142.

45. Marotta F. Relationship between gastrin cell number, serum, antral mucosa and luminal gastrin concentration and gastric aciditi in antral atrophic gastritis / F. Marotta, K. Hayakawa, Y. Mikami // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 279–281.

46. McColl K. E. L. The role of gastrin in ulcer pathogenesis / K. E. L. McColl, D. Gillen, E. El-Omar // Baillieres Clinical Gastroenterology. – 2000. – Vol. 14 (1). – P. 13–26.

47. Naylor G. The role of bacterial overgrowth in the stomach as additional risk factor for gastritis. In Helicobacter pylori. Basic mechanisms to Clinical Cure / G. Naylor, A. Axon ; ed. by R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. – Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2002. – P. 185–194.

48. Zavros Y. Hypogastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin / Y. Zavros, G. Reider, A. Ferguson // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 175–183.

49. Ziebarth D. N-Nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human saliva and gastro-intestinal tract, including Helicobacter pylori / D. Ziebarth, B. Spiegelhalter, H. Barsch // Carcinogenesis. – 1977. – Vol. 18. – P. 383–389.

50. Watson S. A. Gastrin antagonists in the treatment of gastric cancer / S. A. Watson, R. J. Steel // Anticancer Drugs. – 1993. – Vol. 4. – P. 599–604.

51. Watson S. A. Gastrin — active participant or bystander in gastric carcinogenesis / S. A. Watson, A. M. Grabowska, M. El-Zaatari, A. Takhar // Nature Rev. – 2006. – Vol. 6. – P. 936–946.

52. Vakevainen S. Acetaldehyde production and other ADH-related characteristics of aerobic bacteria isolated from hypochloric human stomach / S. Vakevainen, J. Tillonen, M. Blom // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2001. – Vol. 25. – P. 421–426.

REFERENCES

1. Agadzhanian N.A. Normal physiology. Med. inform. agency, Moscow, 2007. 520 p.

2. Bobrova V.I., Voronina S.S., Ruban T.V. Antisecretory and probiotic parallels the treatment of children with chronic gastroduodenitis (Materials of conference). *Perinatology and pediatrics* 2010; 1 (41): 148-151.

3. Babkin B.P. Secretory mechanism of the digestive glands. Transl. from English. Puzyreva E.A. Medgiz, Leningrad, 1960. 758 p.

4. Bazhenov L.G., Bazhenova T.L. Regression of malignant tumors using microorganisms and perspectives of this phenomenon in medical practice. *New technologies in medicine*. St. Petersburg, 2005, p. 111.

5. Gayton A.K. Medical Physiology. Translation from English Kobrin V.I. Moscow, Logosphere, 2008. 296 p.

6. Dvorshchenko E.A., Senie S.A., Borodina T.V., Ostapchenko L.I. The action of multiprobiotic "Symbiter acidophilic" on the process of lipid peroxidation in the gastric mucosa of rats during prolonged hypochlorhydria. *Biology Future: Tradition and Innovation: Proceedings of the All-Russian Conference of Young Scientists*, (Ekaterinburg, 2010 p.). Ekaterinburg, 2010. P. 140-141.

7. Denisov M.Yu. Clinical and morphological and functional aspects of gastrointestinal pathology in children with allergic dermatoses: Author. dis ... dr. med. sciences: special. 14.00.09. Pediatrics. Tomsk. Tomsk. med. Inst. 2000. 35 p.

8. Zakharash M.P. Screening of precancerous lesions and cancer of the colon: guidelines. Kiev, Medicine, 2006. 23 p.

9. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Y. Effectiveness of a new proton pump inhibitor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2000; 5: 47-49.

10. Siponen P., Forsblyum E., Suovaneymi O., Harkonen M. Enzyme immunoassay for pepsinogen-L, gastrin-17 and Helicobacter pylori antibodies in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2002; 3: 46-51.

11. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Perspectives of proton pump blockers



usage in gastroenterology. *Bolezni organov pischchevarenia* 2001; 3 (1): 78-84.

12. Kimakovych V.I., Sklyarov P.A. Changes in the content of nitrogen oxide, NO-synthase activity and lipid peroxidation processes under conditions of blocking CCK-1/2 receptor and COX-2 in colon mucosa of rats with hypergastrinemia. *Experimentalna ta klinichna fiziologiya* 2009; 4: 13-17.

13. Korkushko O.V., Shatilo V.B., Naskalova S.S., Gavalko Yu.B. Features changes of Intragastric pH and production of gastrin in response to a standard meal in healthy subjects of different age. *Problemy stareniya i dolgoletiya* 2010; 1: 3-14.

14. Korkushko O.B., Yakymenko D.M. The transformation of gastric secretion during physiological aging: secretion stimulated by histamine and pentagastrin. *Suchasna gastroenterologiya* 2009; 3: 34-39.

15. Korsunskyy A.A. Helicobacteriosis of organs and diseases of the digestive system in children. Moscow, Medpraktika, 2002. 168 p.

16. Krylov N.N., Kizin M.I. On the methods of evaluation of operations on the stomach. *Khirurgia* 2000; 2: 17-20.

17. Makarenko E.V. Dynamics of serum gastrin-17 in patients with duodenal ulcers after eradication of *Helicobacter pylori*. *Vestnik VSMU* 2004; 3 (3): 36-39.

18. Vaananen H., Vaukhonen M., Helske T. et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis on the basis of blood analysis: correlation between histology and gastric levels of gastrin-17 and pepsinogen-1 serum. *Rossiyskiy Zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2003; 4: 26-32.

19. Melnichenko D.S., Belova G.V., Sazonov D.V., Budzinsky A.A. Precancerous changes of the gastric mucosa: morphological aspects of the study of biopsy material. *Klinicheskaya endoscopya* 2008; 3: 38-45.

20. Poyda O.I. Polyps and polyposis of the colon. *Zdorovya Ukrainy* 2009; 12: 60-61.

21. Rokas F. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for gastric cancer: current evidence. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2002; 3: 66-70.

22. Ryss E.S., Zvartau E.E. Pharmacotherapy of peptic ulcer. St. Petersburg: Nevsky dialekt, Moscow, Binom, 1998. 253 p.

23. Stepanov Yu.M., Kushlinsky E.N., Gritsenko I.I., Shcherbinina M.B. Gastrin content in the serum of patients with various cancers of the stomach. *Onkologia* 2000; 1/2 (2): 43-46.

24. Stepanov Yu.M., Samotuga O.P. Gastrin in blood serum of patients

suffering from reflux gastritis. *Suchasna gastroenterologiya* 2009; 5: 47-51.

25. Tomash O. B. Priorities antisecretory therapy: how they are unique. *Suchasna gastroenterologiya* 2008; 2: 53-58.

26. Ugolev A.M., Radbil O.S. Hormones of the digestive system: physiology, pathology, theory of functional blocks. Science, Moscow, 1995. 283 p.

27. Schmidt R.F., Tevsa G. Human Physiology. Schmidt, 1986. T. 4. Moscow, Mir, 312 p.

28. Radchuk O.M., Beregova T.V., Yashchenko A.M., Ribalchenko V.K. Cytotopography pectin receptors of the mucous membrane of the colon by the action of "Omega" and multiprobiotics "Symbiter acidophilic" concentrated and "Apibact". *Morfologia* 2009; 3 (4): 71-78.

29. Tsyryuk O.I. Ways of correcting the negative impact of long-term hypergastrinemia on the secretion of hydrochloric acid in the stomach. *Fiziologicheskii Zhurnal* 2011; 57 (1): 66-71.

30. Baldwin G.S., Shulkes A. Gastrin, gastrin receptors and colorectal carcinoma. *Gut* 1998; 42 (4): 581-584.

31. Bond J.H. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2003; 35: 27-35.

32. Burkitt M.D., Varro A., Pritchard D.M. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J. Gastroenterology* 2009; 15 (1): 1-16.

33. Canani R.B. Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents a systematic review. *Angel HIV Med* 2007; 8 (6): 335-345.

34. Dockray G.J. Clinical endocrinology and metabolism. *Gastrin Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 18 (4): 555-568.

35. Dockray G., Dimaline R., Varro A. Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiology* 2005; 449: 344-355.

36. Task J., Talley N.J., Camilleri M. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479.

37. Selway S.A. Potential hazards of longterm acid suppression. *Scand. J. Gastroenterology* 1990; 178: 85-92.

38. Isenberg J., Richardson Ch.T., Fortran J.S. Pathogenesis of peptic ulcer. *Gastrointestinal disease ed. by Sleisinger M.H., Fordtran J.S.* Philadelphia, W.B. Saunders, 1978: 792-806.

39. Hallisey M.T., Dunn J.A., Fielding J.W. Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions. *Scand J. Gastroenterology, Hepatology* 1996; 8: 153-156.

40. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K. et al. Review article : the role

of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2008; 27 (2): 104-119.

41. Hirschowitz B.I. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Am. J. Gastroenterology* 1997; 92 (3): 44-48.

42. Jajatilaka S., Shakov R., Eddi R. *Clostridium difficile* infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2007; 37: 241-247.

43. Kalaitzakis E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). 2007; 3 (4): 653-663.

44. Leach J.D. Evolutionary perspective on dietary intake of fibre and colorectal cancer. *Europ. J. Clin. Nutr* 2007; 61: 140-142.

45. Marotta F., Hayakawa K., Mikami Y. Relationship between gastrin cell number, serum, antral mucosa and luminal gastrin concentration and gastric acidity in antral atrophic gastritis. *Gut* 1990; 31: 279-281.

46. McColl K.E.L., Gillen D., El-Omar E. The role of gastrin in ulcer pathogenesis. *Baillieres Clinical Gastroenterology* 2000; 14 (1): 13-26.

47. Naylor G., Axon A. The role of bacterial overgrowth in the stomach as additional risk factor for gastritis. In *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to Clinical Cure.* Hunt R.H., Tytgat G.N.J. (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2002. P. 185-194.

48. Zavros Y., Reider G., Feguson A. Hypogastrinemia in response to gastrin inflammation suppresses somatostatin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiology* 2002; 282: 175-183.

49. Ziebarth D., Spiegelhalder B., Barsch H. N-Nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human saliva and gastrointestinal tract, including *Helicobacter pylori*. *Carcinogenesis* 1977; 18: 383-389.

50. Watson S.A., Steel R.J. Gastrin antagonists in the treatment of gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1993; 4: 599-604.

51. Watson S.A., Grabowska A.M., El-Zaatari M., Takhar A. Gastrin — active participant or bystander in gastric carcinogenesis. *Nature Rev* 2006; 6: 936-946.

52. Vakevainen S., Tillonen J., Blom M. Acetaldehyde production and other ADH-related characteristics of aerobic bacteria isolated from hypochloric human stomach. *Alcohol. Clin. Exp. Res* 2001; 25: 421-426.

Надійшла 24.06.2014





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, 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, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, 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.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. 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.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується 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 розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. 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 — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. 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.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаетесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською 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, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. 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.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), +38 (099) 490-79-29 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору

текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відповідь. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31,
+380 99 490-79-29;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIJ MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

2015



Січень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24 31
Нд	4 11 18 25

Лютий

2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22

Березень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Квітень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

Травень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

Червень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Липень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24 31
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

Серпень

3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Вересень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Жовтень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24 31
Нд	4 11 18 25

Листопад

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Грудень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27