

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (112) 2009



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський державний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік АМН України,

лауреат Державної премії України

В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

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

## *Редакційна рада*

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), Т. А. Бухтіарова (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні (Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)





# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (112) 2009

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

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

Художній редактор  
**О. А. Шамшурина**

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

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

*На фото:*  
Передчуття весни

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 29.04.2009.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 200. Зам. 1225.

Видано і надруковано  
Одеським державним  
медичним університетом.  
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.  
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ



### Теорія та експеримент

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ «ГЕМОКОРД» И «КРИОКОРД» НА СТРУКТУРУ ОБОЛОЧЕК ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ Л. В. Венгер, В. А. Ульянов .....	4
ХІМІЯ 5-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, Е. О. Коваленко .....	8
ЗМІНИ АНТИГЕПАРИНОВОЇ ДІЇ ТКАНИННИХ ЕКСТРАКТІВ В УМОВАХ КУРСОВОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АТФ-ФОРТЕ В. С. Коновалова .....	13
ВПЛИВ ДИСБІОЗУ НА РОЗВИТОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ У ЩУРІВ А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Ю. Г. Романова .....	15
МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМУ ДОЗУВАННЯ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІУ З ПІРАЦЕТАМОМ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ О. В. Крилова, Д. С. Кравець, В. Д. Лук'ячук, І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко .....	17
АНАЛГЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ СПАЗМОЛІТИКІВ ПРИ НОЦИЦЕПТИВНИХ ПОДРАЗНЕННЯХ ТЕРМІЧНОГО ХАРАКТЕРУ О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур .....	20
ВИВЧЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова .....	23
ВСМОКТУВАННЯ, РОЗПОДІЛ ТА ЕЛІМІНАЦІЯ КАЛІКС[4]АРЕНУ, ЩО МІСТИТЬ ЗАЛИШКИ <sup>14</sup> C-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ Н. В. Шнейдер, О. О. Алексєєва, О. П. Лук'яненко .....	26



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2009



ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІАЗЕПАМУ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА ПРОЯВИ ФАРМАКОЛОГІЧНО РЕЗИСТЕНТНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ Є. В. Коболев .....	29
--	----

ИЗУЧЕНИЕ ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ МАГНИТОЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ К СТРУКТУРАМ МОЗГА ПРИ ЕГО ТРАНСКРАНИАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ М. Н. Матяш, Н. В. Чухраев, К. Э. Колесник .....	32
--	----



## **Клінічна практика**

КЛІНІЧНІ І ГОМЕОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ І. Л. Бабій, Н. В. Мовлянова .....	34
--	----

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КАТЕХОЛАМІНІВ У ЖІНОК ІЗ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ В. Г. Дубініна, А. І. Рибін, О. В. Лук'янчук .....	37
---	----

ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ПРИ ГОСТРИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ В. М. Дудник, І. І. Андрікевич .....	40
---	----

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, УСКЛАДНЕНИЙ УРАЖЕННЯМ СТРАВОХОДУ А. А. Заздравнов .....	43
--	----

ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ ДО ЕНДОМЕТРІОЗУ: ВІД ТЕОРЕТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ДО ПРАКТИЧНОГО ГЕНЕТИЧНОГО МОНІТОРИНГУ В. М. Запорожан, О. В. Михайленко .....	46
--	----

ВИПАДОК ОДНОЕТАПНОЇ РАДИКАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ АТРЕЗІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ З ДЕФЕКТОМ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ І ВЕЛИКОЮ АОРТОЛЕГЕНЕВОЮ КОЛАТЕРАЛЬНОЮ АРТЕРІЄЮ Р. Й. Лекан .....	48
---	----

ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ КЛІНІЧНИХ ОЗНАК У ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ АПЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНІТУ У ДІТЕЙ М. Г. Мельниченко, О. І. Драгомірецька .....	52
--	----

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ Т. В. Рева, В. Б. Рева .....	55
---	----

АНАЛІЗ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ БАТЬКІВ, У ЯКИХ НАРОДИЛИСЯ ДІТИ З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ І. В. Руденко .....	59
---	----

ГОРМОНДЕПОНУВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ НА ФОНІ АДАПТАЦІЙНО-РЕГУЛЯТОРНИХ ЗМІН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ СТАРШОГО ВІКУ Л. Д. Тодоріко .....	62
---	----

РОЛЬ ПАЛІАТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ У ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПОДВІЙНОГО ВІДХОДЖЕННЯ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ВІД ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ТЕТРАДНОГО ТИПУ Я. П. Труба, С. О. Сіромаха, В. В. Лазорішинець .....	67
---	----

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ І ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ Й ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ Л. В. Юрлова .....	70
---	----





ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ	
Д. М. Железов .....	73



КАФЕДРА СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ ТА МЕДИЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ОДМУ В ПЕРІОД 2003–2008 рр. (до 85-річчя кафедри)	
О. В. Козаченко, Б. М. Стречень, В. І. Ткачук, В. С. Бірюков, О. Є. Міріц .....	77
МОДЕСТ ЛЬВОВИЧ ДМИТРИЄВ (к 100-летию со дня рождения)	
А. А. Лосев, Л. В. Прокопова .....	83



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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету  
Протокол № 4 від 18.12. 2008 р.





УДК 617.71/.72-08:615.36:612-092.9

Л. В. Венгер, В. А. Ульянов

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ «ГЕМОКОРД» И «КРИОКОРД» НА СТРУКТУРУ ОБОЛОЧЕК ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Одесский государственный медицинский университет

Успешное многолетнее использование тканевой терапии по методу академика В. П. Филатова при лечении глазной патологии [1] послужило основанием для развития клеточной терапии в офтальмологии. В лечении глазных заболеваний стали использовать эмбриональные и фетальные клетки и ткани. Эмбриофетальная клеточная терапия оказалась весьма эффективным и перспективным методом лечения [2].

За последнее время создан целый ряд препаратов, композиционной основой которых являются эмбриональные и фетальные ткани, разнородные по своему гистогенезу. Они имеют широкий спектр действия: могут осуществлять заместительную функцию, влиять на обменные процессы, стимулировать компенсаторные силы организма, в чем и реализуется их защитный и общестимулирующий эффект. Кроме того, им свойственна противовоспалительная активность [2]. Такое разнообразие свойств позволяет использовать клеточную трансплантацию при лечении многих заболеваний [3; 4], в том числе и в офтальмологической практике [5; 6].

Один из препаратов, применяющихся в клеточной терапии, — «Гемокорд». Он представляет собой суспензию криоконсервированных гемопоэтических, дендритных и других вспомогательных клеток кордовой пуповинной крови в аутологической плазме, содержит высокие концентрации биологически активных веществ (монокины, интерлейкины, интерферон, ферменты, гормоны, микроэлементы, аминокислоты и витамины), которые находятся в крови новорожденных в первые часы после рождения.

«Криокорд» — криоконсервированная сыворотка кордовой крови человека, содержащая биоактивные соединения в физиологических соотношениях. Выпускается в стерильных пластиковых ампулах, объем дозы 1,0 мл. Механизм действия препарата обусловлен уникальным составом и свойствами сыворотки кордовой крови, которая содержит комплекс репродуктивных иммуномодуляторов, весь спектр гормонов, свойственных организму новорожденного, ростовые и антипролиферативные вещества, гемопоэтины и адаптогены, микроэлементы, витамины. Пока-

зания: нарушения гормонального баланса, сахарный диабет, воспалительные процессы, нарушение процессов репарации, иммунологическая недостаточность и др.

Препараты «Гемокорд» и «Криокорд» сертифицированы и разрешены к медицинскому использованию в Украине (сертификат № 604/06-300200000 от 04.07.2006 г.).

Одна из главных проблем клеточной терапии — изучение действия донорского клеточного трансплантата на организм реципиента. До настоящего времени не установлены патогенетические связи между стадиями функционирования эмбриофетальных трансплантатов в организме хозяина с течением патологического процесса. В доступной литературе недостаточно четко определены критерии оценки эффективности данного метода лечения.

Вышеприведенные данные определяют необходимость дальнейшего изучения метода трансплантации эмбриофетальных клеток при лечении заболеваний глаз.

**Цель работы:** изучить влияние препаратов «Гемокорд»



и «Криокорд» на гистологическую структуру оболочек глазного яблока и придаточного аппарата глаза интактных животных.

### Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на 49 интактных половозрелых крысах линии Вистар в соответствии с научно-практическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных и работе с ними [7], а также в соответствии с положениями «Европейской конвенции по защите животных, которые используются для экспериментальных и научных целей». Животные содержались в условиях экспериментально-биологической клиники ОГМУ. Выбор крыс для исследований обусловлен сравнительно коротким жизненным и биологическим циклами, что дает возможность провести динамические наблюдения за более короткий период; а также легкостью ухода за животными и меньшими экономическими затратами на исследование.

Экспериментальные животные были разделены на две группы. В первой группе (28 животных) крысам однократно парабульбарно вводили 0,2 мл «Гемокорда». Животных выво-

дили из эксперимента на 7, 30, 90 и 180-е сутки после инъекции. Во второй группе (14 животных) крысам однократно субконъюнктивально вводили по 0,05 мл «Криокорда» на 3 и 9 часах у лимба. Животных выводили из эксперимента на 7-е и 30-е сутки после инъекции.

Гистологически исследовали бульбарную конъюнктиву, склеру, роговицу, сосудистую оболочку (радужка, цилиарное тело, собственно сосудистая оболочка), сетчатку, зрительный нерв, веко, парабульбарную клетчатку, глазодвигательные мышцы, слезную железу. После забора биоматериала проводили его фиксацию в 10%-м нейтральном формалине и заливали в парафин по стандартным методикам. Готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизон [8].

В качестве контроля были использованы результаты проведенных нами гистологических исследований структуры оболочек глазного яблока и компонентов придаточного аппарата глаза у интактных половозрелых крыс линии Вистар (7 животных).

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что через семь дней после инъекции «Гемокор-

да» большинство структур глаза сохраняли строение, близкое к интактному, без каких-либо признаков деструкции. Вместе с тем, выявлен ряд характерных изменений, наиболее демонстративных в месте введения препарата, а также в рыхлой волокнистой соединительной ткани некоторых образований глазного яблока и вспомогательного аппарата.

Учитывая обширное пространство, занимаемое слезной железой, инъекция была выполнена между железой и стенкой орбиты. На периферии слезной железы, в месте, противоположном глазному яблоку, обнаружены небольшие очаги изменения функциональной активности железистой ткани, четко отграниченные от окружающей паренхимы (рис. 1).

В этих зонах ацинусы не определялись, клетки железы утрачивали полярность, ядра занимали центральное положение, цитоплазма сохраняла некоторую ячеистость. Некоторые ядра по форме и насыщенности хроматином были близки к интактным, некоторые — деформированы. В отдельных зонах клетки подвергались гидрорическим изменениям различной степени выраженности. В ядрах железистых клеток увеличивалось количество гетерохроматина (рис. 2).

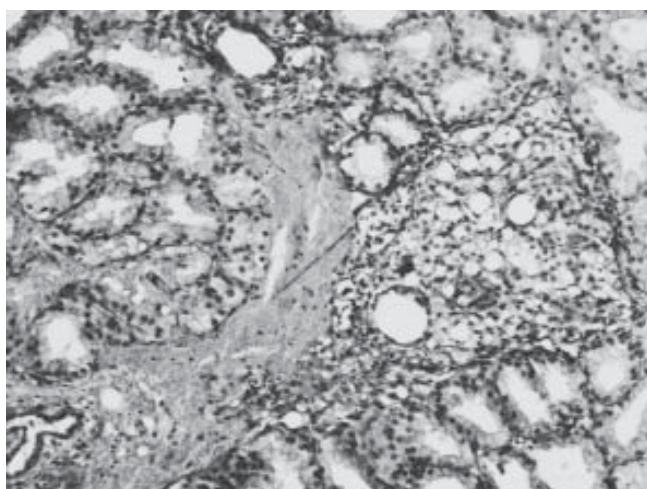


Рис. 1. Слезная железа, парабульбарная клетчатка, 7-е сутки после введения «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 100

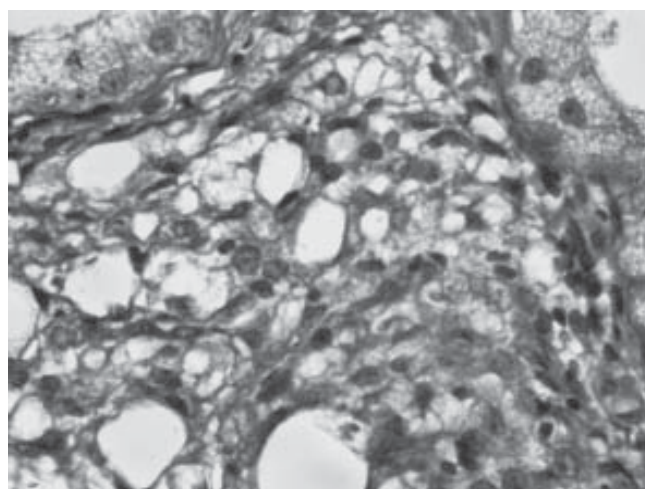


Рис. 2. Слезная железа, парабульбарная клетчатка, 7-е сутки после введения «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 400





Участки паренхимы слезной железы с признаками атрофических изменений прилежали к парабульбарной клетчатке с гемоцитарной инфильтрацией. В инфильтрате преобладали бластные формы, особенно миелоцитарного роста, в частности, было много промиелоцитов и миелоцитов. Вместе с тем, наблюдалось много зрелых гранулоцитов. Некоторые из клеток напоминали дегранулировавшие базофилы. Представленная гистологическая картина свидетельствует о том, что в препарате находятся трансплантированные клетки.

Сосуды в прослойках соединительной ткани были более насыщены лейкоцитами, чем в норме. Местами в строме наблюдалась умеренная мононуклеарная инфильтрация, топографически не связанная с сосудами.

Изменения в других отделах глаза сводились также к более выраженной гемоцитарной инфильтрации прослоек рыхлой соединительной ткани, в частности, в бульбарной конъюнктиве и, особенно, в конъюнктиве сводов (рис. 3).

Помимо типичных фибробластов и гистиоцитов, здесь наблюдалось много лимфоцитов и гранулоцитов, включая палочкоядерные и юные формы (метамиелоциты). Наблюдались и бластные клетки, весь-

ма похожие на обнаруженные в клетчатке возле слезной железы, но здесь они были единичными (рис. 4).

Изменений в сетчатой оболочке не выявлено.

Следует отметить, что ни в оболочках глазного яблока, ни в структурах придаточного аппарата парного глаза не выявлено отклонений гистологической картины по сравнению с интактными животными.

Через месяц после введения «Гемокорда» в парабульбарных тканях никаких деструктивных изменений не выявлено. Большинство структур глаза и вспомогательного аппарата не отличались от интактных. Изменения в слезной железе выражены в меньшей степени. Слезная железа на большем протяжении имела интактный функционально активный вид.

Кровоснабжение хорошо развито, сосуды умеренно полнокровны. Вместе с тем, выявлено несколько (2–3) ограниченных, довольно крупных инфильтрата, которые, по нашему мнению, являлись клетками трансплантата (рис. 5).

Интенсивная полиморфно-ядерная инфильтрация с преобладанием зрелых нейтрофилов обнаружена в бульбарной конъюнктиве того же глаза, где определялась инфильтрация в ткани, прилежащей к

слезной железе. Причем она захватывала не только собственную пластинку, но и все слои эпителия, вплоть до поверхностных (рис. 6).

Следует отметить, что практически все прослойки рыхлой соединительной ткани различных изучаемых объектов (лимб, склера, парабульбарная клетчатка и пр.) не отличались от интактных.

Радужка имела четко выраженную архитектуру, все слои хорошо визуализировались (рис. 7).

Рыхлая соединительная ткань сосудистого слоя с хорошо выраженными, умеренно полнокровными сосудами. Цилиарное тело без изменений. Соединительнотканная основа отличалась хорошо развитым микроциркуляторным руслом, обычным набором клеток; эпителий без изменений. В собственной сосудистой оболочке особых изменений не обнаружено (рис. 8).

В сетчатке и роговице (рис. 9) изменений на 30-е сутки после введения «Гемокорда» обнаружено не было.

Строение оболочек глазного яблока и вспомогательного аппарата парного глаза не отличалось от такового у интактных животных.

Через три месяца после введения «Гемокорда» отсутствовали изменения со стороны

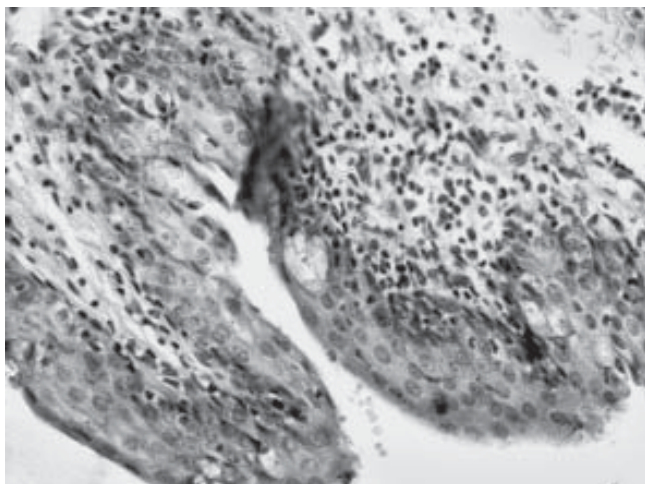


Рис. 3. Бульбарная конъюнктура, 7-е сутки после введения «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 400

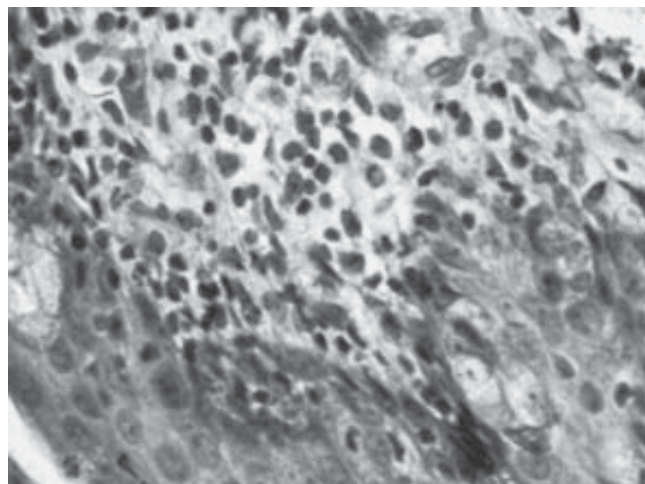
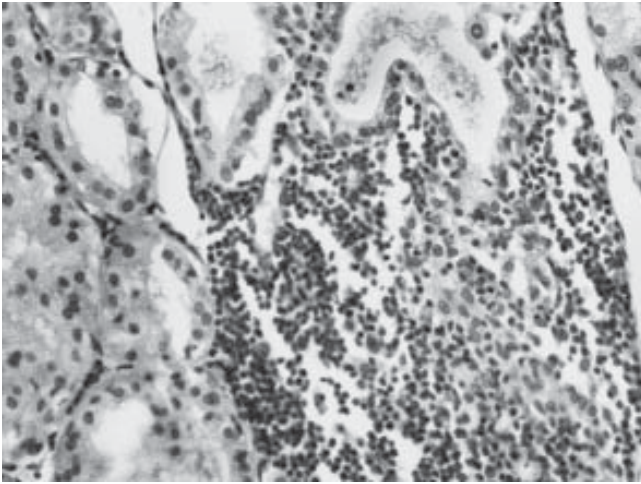
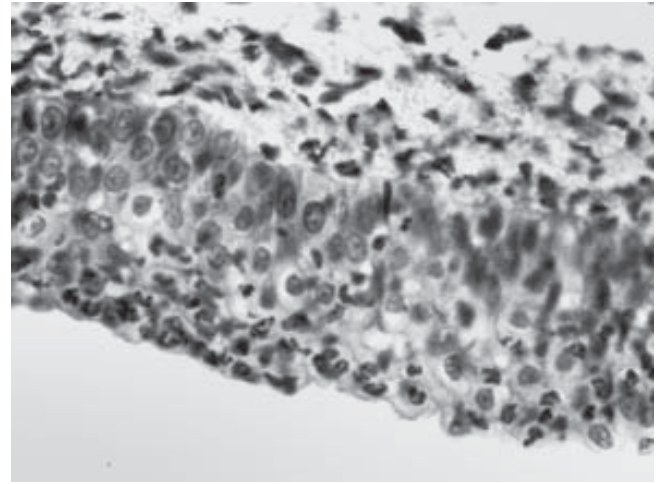


Рис. 4. Трансплантат в рыхлой волокнистой соединительной ткани, 7-е сутки после введения «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 400





*Рис. 5.* Слезная железа, парабульбарная клетчатка, трансплантат, 30-е сутки после введения «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 200



*Рис. 6.* Конъюнктура над местом введения «Гемокорда» на 30-е сутки после инъекции. Окраска гематоксилин-эозином. × 200

оболочек глазного яблока и структур придаточного аппарата в месте инъекции. В парабульбарной клетчатке определялся инфильтрат, по нашему мнению, являющийся трансплантатом.

Наконец, через шесть месяцев мы не обнаружили каких бы то ни было изменений в структурах глазного яблока и придаточного аппарата, отсутствовали и инфильтраты.

Наблюдение за животными после субконъюнктивального введения «Криокорда» в течение 30 дней не выявило изменений со стороны структур глазного яблока и придаточного аппарата глаза.

### **Закключение**

Таким образом, выявленные изменения после введе-

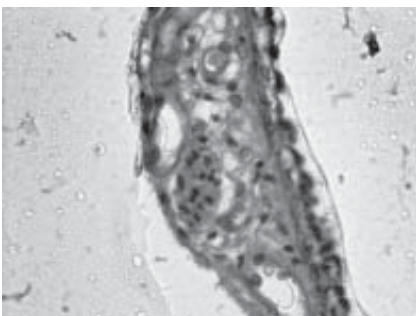
ния «Гемокорда» отображают основные этапы жизни трансплантата в организме реципиента. Изменения на седьмые сутки подтверждают реакцию тканей реципиента на трансплантат. Следует отметить локальность данной реакции, о чем свидетельствуют реактивные изменения в прилежащих к трансплантату структурах, отсутствие реакции со стороны структур парного глаза.

Через месяц после инъекции наблюдается взаимная адаптация клеток трансплантата и тканей реципиента. Свидетельством тому являлось увеличение функциональной активности клеток слезной железы, прилежащей к трансплантату, возрастание количества клеток в трансплантате. Наконец, через три месяца наступа-

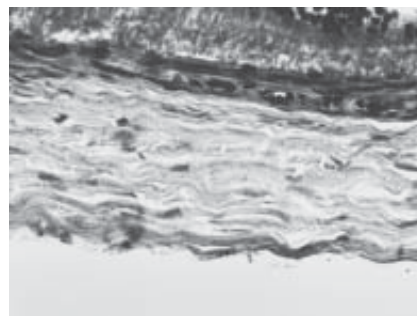
ла полная адаптация, что подтверждалось отсутствием реактивных изменений тканей глаза и структур придаточного аппарата. По нашему мнению, в этом периоде эффект от введения трансплантата может быть максимальным. Наконец, через шесть месяцев в парабульбарной клетчатке отсутствовали следы трансплантата.

После субконъюнктивального введения «Криокорда» гистологических изменений со стороны структур глазного яблока и придаточного аппарата глаза не выявлено.

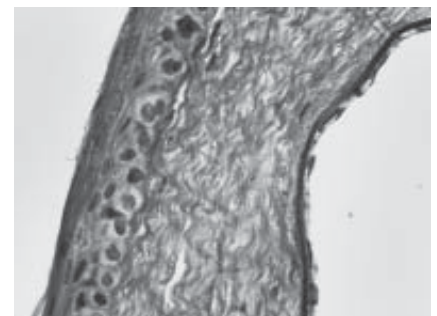
Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, отсутствии его негативного влияния на структуры глаза в физиологических условиях.



*Рис. 7.* Радужка, 30-е сутки после инъекции «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 400



*Рис. 8.* Склера, сосудистая оболочка, 30-е сутки после инъекции «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 400



*Рис. 9.* Роговица, 30-е сутки после инъекции «Гемокорда». Окраска гематоксилин-эозином. × 400



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Логай И. М.* Тканевая терапия по методу академика В. П. Филатова, основные направления и перспективы ее развития / И. М. Логай, В. П. Соловьева, Е. П. Сотникова // *Офтальмологический журнал*. — 1995. — № 2. — С. 68-73.

2. *Демин Ю. А.* Клеточная терапия в офтальмологии / Ю. А. Демин // *Международный медицинский журнал*. — 2000. — № 3. — С. 53-55.

3. *Грищенко В. И.* Концепция клеточной терапии / В. И. Грищенко, Б. П.

Сандомирский // *Проблемы криобиологии*. — 2000. — № 1. — С. 3-6.

4. *Сухих Г. Т.* Трансплантация фетальных клеток в медицине: настоящее и будущее / Г. Т. Сухих // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 1998. — Т. 126. — Прил. 1. — С. 3-13.

5. *Цимбалюк В. И.* Нейротрансплантация / В. И. Цимбалюк // *Лечение и диагностика*. — 2000. — № 3. — С. 15-19.

6. *Заготовка*, криоконсервування та клінічне застосування ембріофе-

тальних та фетальних клітин людини в офтальмологічній практиці : метод. рекомендації / укл. : В. І. Грищенко [та ін.]. — Х., 2000. — 15 с.

7. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними* / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. — К. : Авіценна, 2002. — 156 с.

8. *Мікроскопічна техніка* / под ред. Д. С. Саркісова, Ю. Л. Перова. — М. : Медицина, 1996. — 544 с.

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

Ю. І. Губський<sup>1</sup>, О. В. Вельчинська<sup>1</sup>, Н. І. Шарикіна<sup>2</sup>, Е. О. Коваленко<sup>3</sup>

## ХІМІЯ 5-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

<sup>2</sup>Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ,

<sup>3</sup>Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ

Сьогодні цілком закономірними є пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю за допомогою різних механізмів. Розвивається сучасна концепція імунотерапії пухлин. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту.

Важливою є розробка сучасних лікарських засобів, що сприяють захисту організму людини від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища. Одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини й обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології мак-

роорганізму. Вивчається також використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту [1].

Останнім часом значно зростає кількість досліджень щодо синтезу нових похідних 5-заміщених урацилів, вивчення їхньої біологічної активності [2–5].

Експериментально встановлено, що ряд сполук — похідних піримідину (метилурацил, пентоксил та ін.) проявляють анаболічну й антикатаболічну активність. Ці препарати прискорюють процеси клітинної регенерації, сприяють загоєнню ран, стимулюють клітинні та гуморальні фактори імунітету. Так, відомий лікарський засіб «Метилурацил» проявляє протизапальну дію, є стимулятором лейкопоезу [6].

Модифікація гетероциклічної молекули за допомогою введення галоген(фтор)вмісних фармакофорів приводить до

підвищення їх розчинності в ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі, а також наближає їх за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу [7]. Метод введення фармакофорних груп у молекули досліджувався нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів [8]. Описаний нами метод дозволяє отримувати селективно поліфункціональні молекули з потенційними біологічними властивостями.

**Мета** даної роботи полягає в хімічній модифікації молекули 5-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 5-метилурацилу, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 5-метилурацилу, а також фторвмісних син-



тонів — загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджена протипухлинна активність і токсичність деяких із синтезованих похідних 5-метилурацилу, на основі біс-похідного 5-метилурацилу створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена його токсичність і протипухлинна активність.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 5-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену як фторвмісні синтони; молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники одержують таким способом: ацетонітрил переганяють над  $P_2O_5$ , діетиловий ефір — над металевим натрієм. Диметилформамід, бензол, дихлоретан переганяють у вакуумі. Гексан, метанол, ацетон переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним.

Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1. Газорідинну хроматографію (ГРХ) проводять на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Німеччина). Записують ІЧ-спектри на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Німеччина). Спектри  $^1H$  ЯМР записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Швейцарія), "Varian T-60" (виробник "Varian", США) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO- $d_6$  із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1)}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил)(I). Приготування розчину № 1: 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль), 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С близько 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

Приготування розчину № 2: 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу розчиняють у 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60 °С 11,5 год, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок — осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1 : 1) і сушать у вакуумі водоструминного насоса. Сполука I — кристалічний порошок кремового забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,2 г (36,8 %).  $T_{\text{топл}}$  з осмоленням 265–268 °С. Знайдено, %: С 37,60; Н 3,08; N 14,53.  $C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ . Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 515, 615 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2800, 3000 ( $CH_3$ ).  $^1H$  ЯМР: 1,712 (6H, д.,  $J_{H,H}^2$  5 Гц,  $2CH_3$ ); 7,229 (2H, д.,  $J_{H,H}^2$  5 Гц,  $2C_{(6)}H$ ); 10,7 (2H, уш. с.,  $2N_{(3)}H$ ).

Аналогічно синтезують сполуки:  $N_{(1)}$ -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-5-метилурацил (II),  $N_{(1)}$ -(2'-бром-1'-гідрокси-2'-хлоретеніл)-5-метилурацил (III) із 1,54 г (0,84 моль), 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 5-метилурацилу.

Сполука II — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,76 г (32 %).  $T_{\text{топл}}$  277–280 °С. Знайдено, %: С 26,9; Н 1,88; N 9,19; Br 26,21.  $C_7H_6BrClF_2N_2O_2$ . Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $CH_3$ ).  $^1H$  ЯМР: 1,714 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,219 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,580 (H, с.,  $2N_{(3)}H$ ). Сполука III — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,27 г (25 %).  $T_{\text{топл}}$  272–276 °С. Знайдено, %: С 30,0; Н 2,2; N 9,9.  $C_7H_6BrClN_2O_3$ . Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0. ІЧ-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 ( $CH_3$ ); 3200–3400 (OH).  $^1H$  ЯМР: 1,74 (3H, с.,  $CH_3$ ); 7,26 (H, с.,  $C_{(6)}H$ ); 10,62 (H, с.,  $2N_{(3)}H$ ); 11,03 (H, с., OH).

1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-метилуридил- $N_{(1)}$ )-етилен (IV). Приготування розчину № 1: 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють у 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл; 0,268 моль) та 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл; 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 год, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок — склоподібну масу білого кольору — заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровують і використовують на наступній стадії реакції.

Приготування розчину № 2: 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють у 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують із кип'ятінням 5 год, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують і промивають ди-





хлоретаном, відганяють розчинник простою перегонкою. Залишок — масло очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Вихід 6,31 г (80 %).  $T_{\text{кип.}}$  56–59 °С (25 мм рт. ст.),  $n_{\text{D}}^{25}$  1,3010. Знайдено, %: С 39,36; Н 3,67; F 20,75.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_4$ . Обчислено, %: С 39,37; Н 3,64; F 20,76.

**Приготування розчину № 3.** До суміші 0,87 г (0,0069 моль) 5-метилурацилу в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,71 г (0,94 мл; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додають по краплях 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60–70 °С. Кип'ячать суміш протягом 2 год, фільтрують гарячий розчин і відділяють осад  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \times \text{HCl}$ , розчинники відганяють у вакуумі. Залишок — масло жовтого забарвлення — заливають гексаном і кип'ячать, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад блідо-кремового забарвлення випадає із ацетону (продукт С — **IV**). Вихід 0,88 г (35 %).  $T_{\text{топл.}}$  272–275 °С. Знайдено, %: С 46,13; Н 4,08; N 7,59.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_6$ . Обчислено, %: С 46,18; Н 4,15; N 7,68. ІЧ-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 400, 415, 470, 560 ( $\text{CF}_3$ ); 600–800 (Heterocycl.); 905, 995, 1180, 1230, 1295 ( $\text{CF}_3$ ); 1050–1150 ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 1300–1600 (Heterocycl.); 1315, 1600 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1710, 1715, 1735 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 3010–3080 (Heterocycl.).  $^1\text{H}$  ЯМР: 1,18 (6H, т.,  $\text{J}_{\text{H,H}}^3$  7,0 Гц,  $2\text{CH}_3$ ); 1,76 (3H, с.,  $\text{CH}_3$  при  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ ); 3,737–4,315 (4H, м.,  $\text{J}_{\text{H,H}}^3$  7,0 Гц,  $2\text{OCH}_2$ ); 7,78 (1H, д.,  $\text{J}_{\text{H,H}}^2$  10,0 Гц,  $\text{C}_{(6)}\text{H}$ ); 8,57 (1H, с.,  $\text{N}_{(3)}\text{H}$ ).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки **I** було відібрано найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітна культура *Bacillus polymyxa* 102 KGU (далі Лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольований з ґрунту. Раніше з культураль-

ної рідини одержано препарат позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13 232–16 845 ГАО), виходом за активністю до 97 % та ступенем очищення від 20,7 до 28,8 разу [9]. Культивування бактерій проводять періодичним способом на качалках при температурі 37 °С у колбах Ерленмейєра з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе, відповідного складу, г/л: бульйон Хоттінгера — 30 мл; пептон — 5,0; NaCl — 5,0; галактоза — 10,0; початкове рН середовища — 6,0; час культивування — 18–20 год. Бактерійні клітини відділяють центрифугуванням при 6000 г протягом 20 хв. Лектини виділяють зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання сірчаноокислим амонієм при насиченні 70 %, як описано раніше [9]. Одержані осад центрифугують при 6000 г протягом 20 хв, розчиняють у мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізують проти останньої та прогрівають на водяній бані при температурі 65 °С тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відділяють центрифугуванням при 5000 г протягом 20 хв; супернатант висушують і використовують для подальших досліджень. Молекулярний комплекс: Лектин 102 — біс-похідне 5-метилурацилу — отримують простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині.

Дослідження параметрів гостроти токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 5-метилурацилу, молекулярного комплексу біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози  $\text{LD}_{50}$  синтезованих сполук використовують експрес-метод В. Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих

нелінійних мишах-самцях масою (22,0±2,0) г; шлях введення — підшкірний.

Результати досліджу обраховують в альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу з бактерійним лектином прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважають процент гальмування росту пухлини понад 50 % [11]. Як модель застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: лімфосаркому Плісса та злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана [12]. При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення був відсоток гальмування росту гетеротрансплантату гліоми людини понад 25 %. Курс лікувальних впливів становив 6 введень через добу при внутрішньоочеревинному шляху введення, згідно з правилами введення речовин в організм піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4–1/5  $\text{LD}_{50}$ . Результати обраховувалися через 24 год після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 5-метилурацилу та його молекулярного комплексу зазначені речовини розчиняли у фізіологічному розчині.

### Результати дослідження та їх обговорення

За новими методами синтезу, розробленими нами, взаємодією фторотану як фторвмісного синтону з 5-метилурацилом



у молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 у системі розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$  (I–III), а при взаємодії іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в еквімолярних кількостях у системі розчинників (діетиловий ефір–диметилформамід–гексан–ацетон) синтезовано оригінальне похідне IV (рисунок).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук I–IV та молекулярного комплексу сполуки I з Лектином 102 — гострої токсичності показало, що сполука I та її молекулярний комплекс належать до малотоксичних:  $LD_{50}$  їх становить 515 мг/кг та 335 мг/кг відповідно. Раніше встановлене значення  $LD_{50}$  Лектину 102 дорівнює 248 мг/кг [9]. У дослідних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювання. Отже, токсичність молекулярного комплексу нижча за токсичність Лектину 102 і вища, ніж у біс-похідного I. Монопохідні II–IV належать також до малотоксичних сполук,  $LD_{50}$  їх дорівнює 485, 479, 568 мг/кг відповідно (таблиця).

Препарат порівняння 5-фторурацил належить до малотоксичних сполук і характеризується таким значенням токсичності:  $LD_{50}$  5-фторурацилу дорівнює 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 5-метилурацилу I як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-фторурацилу.

Біс-похідне I було досліджене нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку

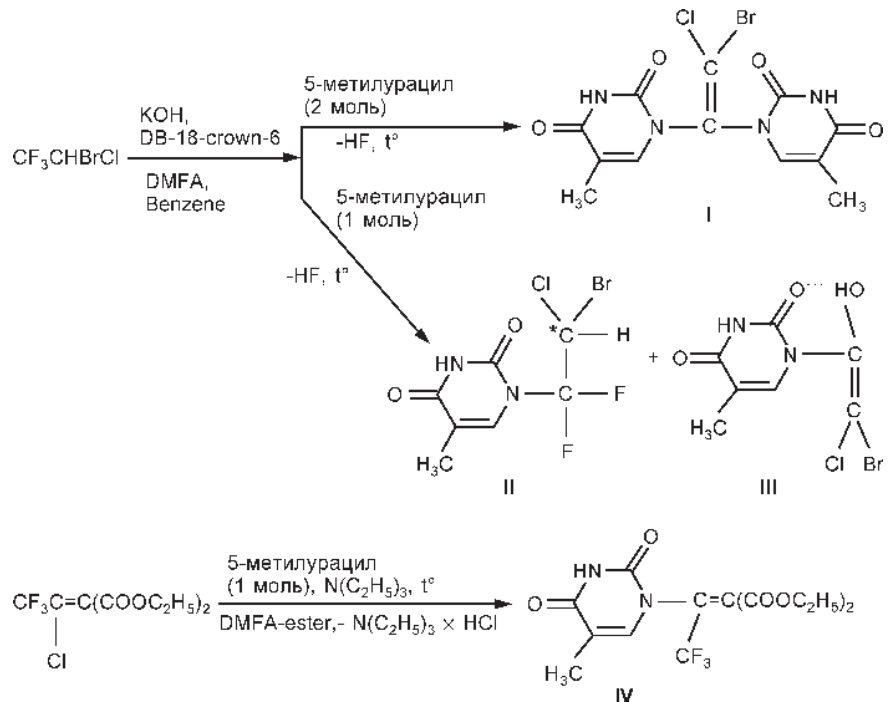


Рисунок. Моно- та біс-похідні 5-метилурацилу

ку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана. Маса гетеротрансплантата злоякісної гліоми після дії біс-похідного I зменшилася до  $(1,850 \pm 0,091)$  мг, що відповідає, за результатами морфологічного контролю, 29,8 % гальмування росту пухлини.

При порівняльному гістологічному дослідженні клітиннотканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною протипухлинною сполукою — біс-похідним I в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин і рівнем гальмування їх росту.

Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідного I при пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу біс-похідного I з Лектином 102 на моделі експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Плісса.

Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,5 % за масою, а препарату порівняння — 5-фторурацилу відповідно 55,0 % (критерій значущості  $\geq 50$  % гальмування пухлинного росту). Необхідно

Таблиця

Параметри токсичності сполук I–IV та молекулярного комплексу сполуки I з бактерійним лектином *Vacillus polytuxa* 102 KGU порівняно з 5-фторурацилом

Сполука	$LD_{50}$ , мг/кг	Молекулярний комплекс	$LD_{50}$ , мг/кг
Сполука I	515	Сполука I + Лектин 102	335
Сполука II	485	—	—
Сполука III	479	—	—
Сполука IV	568	—	—
5-фторурацил (контроль)	375		



вказати, що цей показник для Лектину 102 становить 50,0 %.

Як показали досліди, молекулярний комплекс біс-похідного I з Лектином 102 має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст, перевищуючи за протипухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння — 5-фторурацил.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне I та його молекулярний комплекс з бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 KGU, які мають високу протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Плісса та злоякісній гліобластомі людини, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

### Висновки

1. За новими методами синтезу, розробленими нами, взаємодією фторотану або іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену з 5-метилурацилом в молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярних кількостях у системах розчинників (бензол-диметилформамід-діетиловий ефір або діетиловий ефір-диметилформамід-гексан-ацетон) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні 5-метилурацилу з фармакофорними групами  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$ ,  $-(CF_3)C=C(COOC_2H_5)_2$ .

2. Будову та склад синтезованих сполук — моно- та біс-похідних 5-метилурацилу підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-,  $^1H$  ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів — сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (Лектин 102).

4. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 5-метилурацилу, молекулярний комплекс біс-похідного 5-метилурацилу з Лектином 102 належать до малотоксичних: значення  $LD_{50}$  їх знаходяться в інтервалі від 568 мг/кг та 335 мг/кг.

5. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень, зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 5-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 29,8 % (критерій значущості  $\geq 25$  %).

6. Для молекулярного комплексу: *Bacillus polymyxa* 102 KGU —  $N_{(1)}, N_{(1')}(2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл})\text{-біс-(5-метилурацил)}$  виявлено значну протипухлинну дію щодо лімфосаркоми Плісса з відсотком гальмування пухлинного росту 62,5 % (критерій значущості  $\geq 50$  %).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals of oncology*. — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.

2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 48. — P. 265-277.

3. Longey D. B. 5-fluorouracil — mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews* / D. B. Longey, D. Paul Harkin, Patrick G. Jonson // *Cancer*. — 2003. — Vol. 3. — P. 330-338.

4. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT<sub>3</sub> antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40 (4). — P. 586-593.

5. Мнджоян А. Л. Биологические свойства химических соединений / А. Л.

Мнджоян, Ю. З. Тер-Захарян. — Ереван : Изд-во АН Арм. ССР, 1962. — Вып. 1. — 246 с.

6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2002. — Т. 2. — С. 160-161.

7. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. — К. : Наук. думка, 2006. — С. 90-105.

8. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko [et al.] // *Мікробіологічний журнал*. — 2003. — Т. 65, № 6. — С. 20-25.

9. Коваленко Э. А. Внеклеточные лектины бактерий / Э. А. Коваленко // Там же. — 1990. — Т. 52, № 3. — С. 92-99.

10. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // *Фармакологія та токсикологія*. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.

11. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / под ред. З. П. Софьиной, А. Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна. — М. : Медицина, 1979. — 296 с.

12. Розробити новий протипухлинний та протиметастатичний засіб на основі фосфорилуваного урацилу ФП-8 : звіт про науково-дослідну роботу / ІФТ АМН України ; викон. Н. І. Шарикіна, М. І. Голубов. — К., 2006. — 176 с. — № ДР 0106U000871.





## ЗМІНИ АНТИГЕПАРИНОВОЇ ДІЇ ТКАНИННИХ ЕКСТРАКТІВ В УМОВАХ КУРСОВОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АТФ-ФОРТЕ

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

Препарат АТФ-ФОРТЕ належить до кардіологічних препаратів. Затверджений до клінічного застосування Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 777; реєстраційне посвідчення № UA/5462/01/01; UA/5462/01/02. Завдяки оригінальній координаційній структурі молекули він має характерну тільки для нього фармакологічну дію. Механізм дії АТФ-ФОРТЕ пов'язаний із впливом на специфічні пуринаергічні рецептори і безпосереднім впливом на клітинні мембрани. Активізація пуринаергічних рецепторів супроводжується пригніченням іонів кальцію у клітині, що проявляється антиішемічною, мембраностабілізуючою дією, антиаритмічним ефектом. При застосуванні в клінічних умовах добова доза препарату дорівнює 120 мг (по 30 мг, 3–4 рази на добу). В перерахунку на людину з середньою масою тіла 70 кг, це становить  $120 : 70 = 1,71$  мг/кг. В експериментальних умовах ми вводили препарат кролям перорально дозою, яка в 10 разів перевищувала застосовувану в клінічних умовах, тобто 17 мг/кг.

Про дію препарату АТФ-ФОРТЕ на тканинні фактори згортання в доступній нам науковій літературі немає ніяких даних. Важлива роль тканинних факторів у балансі системи згортання крові в організмі добре відома [1–3; 5], це стосується й різних форм гепарину у крові та тканинах, а також гепаринзв'язувальних білків [2; 4]. До основних тканинних факто-

рів згортання можна зарахувати:

- 1) антигепаринову дію;
- 2) антитромбінову дію;
- 3) тромбoplastинову активність тканин;
- 4) фібринолітичні властивості;
- 5) антифібринолітичні властивості тканин.

**Метою** роботи було вивчення антигепаринових властивостей тканинних екстрактів кролів, яким протягом подовжених лікувально-профілактичних курсів перорально вводили водні розчини препарату АТФ-ФОРТЕ у концентрації 17 мг/кг маси.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на кролях масою 2,1–3,2 кг. Таблетки АТФ-ФОРТЕ перед введенням розчиняли у дистильованій воді до 10 % концентрації і цей розчин вводили, враховуючи масу кролів, у об'ємі від 2,1 до 3,2 мл. Термін лікувально-профілактичних курсів дорівнював 1, 2 і 3 міс. Через добу після останнього введення АТФ-ФОРТЕ кролів промивали фізіологічним розчином під тиском, який підтримували за допомогою апарату Боброва, через канюлю, введена в черевну аорту. Відмивання тканин від крові проводили під рауш-наркозом. Із відмитих від крові тканин готували 10%-ні (200 мг тканини та 1,8 мл фізіологічного розчину) гомогенати на фізіологічному розчині. Одержані гомогенати центрифугували 15 хв при 1500 об/хв. Надосадову рідину використовували у досліді. Ан-

тигепаринову активність визначали за модифікованим методом, описаним раніше [6]. Як субстратну використовували безтромбоцитарну оксалатну плазму (БОП), одержану повторним центрифугуванням звичайної оксалатної плазми протягом 30 хв при 3000 об/хв. У кількості 0,1 мл БОП згорталась у присутності 0,1 мл 0,277%-го кальцію та 0,1 мл фізіологічного розчину у середньому за  $(123 \pm 8)$  с. Кальцій готували з 10 %-го ампульного розчину для внутрішньовенного введення з корекцією його дійсної концентрації. При розрахунках в ампульному розчині всього 5 % кальцію, а 5 % становить кристалізаційна вода. Контроль 1 — додавали 0,1 мл тромбіну (50 мг у 1 мл). Час згортання скорочувався до десятків хвилин. Контроль 2 — додавали 0,1 мл гепарину у концентрації 0,25 од/мл, що спричинювало подовження тромбінового часу. У дослідних пробах до контролю 2 додавали по 0,1 мл тканинних екстрактів. Якщо останнім була притаманна антигепаринова активність, то тромбіновий час плазми скорочувався. Різниця (у секундах) між тромбіновим часом гепаринізованої плазми до і після додавання екстракту тканини віддзеркалювала його антигепаринову активність.

Одержані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики. Всі показники у статті наведені у вигляді середнього  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm m$ ). Дані були оброблені за допомогою критерію Стьюден-



**Зміни антигепаринової активності тканин кролів  
під час лікувально-профілактичного застосування  
препарату АТФ-ФОРТЕ, n=7**

Термін проведення дослідження, міс.	Статистичні показники	Термін згортання дослідних проб, с						
		серце	мозок	печінка	легені	нирки	м'язи	селезінка
0	M±m %-1	94,0±7,1* -23,6	86,0±6,7* -30,1	85,0±6,0 -30,9	89,0±7,0* -27,6	82,0±5,0* -33,3	88,0±5,6* -28,5	93,0±8,4* -24,4
1	M±m %-1 %-2	98,0±7,4 -20,3 +4,3	90,0±8,3* -26,8 +4,7	98,0±8,8 -20,3 +15,3	104,0±9,8 -15,4 +16,9	104,0±9,7 -15,4 +26,8	92,0±9,2* -25,2 +4,5	95,0±8,7* -22,8 +2,2
2	M±m %-1 %-2	112,0±8,1 -8,9 +19,1	116,0±9,2** -5,7 +34,9	122,0±9,7** -0,8 +43,5	126,0±9,8** +2,4 +41,6	126,0±9,4** +2,4 +53,7	96,0±7,1* -22,0 +9,1	99,0±7,4 -19,5 +6,5
3	M±m %-1 %-2	129,0±7,0** +10,5 +37,2	126,0±9,2** +2,4 +46,5	134,0±9,8** +8,9 +57,6	136,0±9,7** +10,6 +52,8	139,0±9,5** +13,0 +69,5	112,0±8,8 -8,9 +27,3	116,0±9,4 -5,7 +24,7

Примітки: 1. Контроль 2 — (123±8,4) с.

2. %-1 — відсотки змін, обчислені порівняно з контролем 2.

3. %-2 — відсотки змін, обчислені порівняно з 0 (вихідні дані в інтактних кролів).

4. \* — різниця порівняно з контролем 2 статистично вірогідна (P<0,05).

5. \*\* — різниця порівняно з даними інтактних кролів (яким не вводили АТФ-ФОРТЕ) статистично вірогідна (P<0,05).

та. Значення з P<0,05 розглядали як статистично вірогідні.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з даних, наведених у таблиці, тканинам інтактних кролів притаманна певна антигепаринова активність. Екстракти тканин скорочували час згортання субстратної плазми (контроль 2): серця — на 23,6 %; мозку — на 30,1 %; печінки — на 30,9 %; легень — на 27,6 %; нирок — на 33,3 %; м'язів — на 28,5 %; селезінки — на 24,4 %. Наші дослідження проводилися взимку, цитовані — влітку. При введенні зеленого чаю (ЗЧ) тканинні екстракти втрачають антигепаринову дію. Час згортання дослідних проб наближається до часу згортання контролю 2. Цей ефект помітний уже при введенні ЗЧ протягом місяця. Після місячного курсу введення ЗЧ тільки мозок, м'язи і селезінка ще мають статистично вірогідну антигепаринову активність. Решта тканин її втрачають, різниця рівнів згортання субстратної плазми без додавання тканинних екстрактів і

з їх додаванням до контролю 2 (субстратна плазма з гепарином) статистично невірогідна. Цей вплив характеризується обчисленими відсотками змін порівняно з контролем 2.

Через 3 міс. усі обчислені відсотки позитивні, крім тканин м'язів, де вони негативні, що свідчить про залишки деякої антигепаринової активності. Але ці незначні цифри, які характеризують антигепаринову активність (відповідно для м'язів — 8,9 % і для селезінки — 5,7 %), статистично невірогідні. Отже, м'язи і селезінка втрачали антигепаринову активність тільки через 3 міс. введення ЗЧ. Ми також визначили відсотки змін порівняно з вихідними даними, одержаними в інтактних кролів, через 1, 2 і 3 міс. введення ЗЧ. Певні позитивні зміни відмічалися вже через 1 міс. введення ЗЧ, але вони були статистично невірогідними. Через 2 міс. у всіх тканинах (окрім серцевої, м'язів і селезінки) час згортання статистично вірогідно подовжувався, вказуючи на те, що тканини не тільки втрачали антигепаринову актив-

ність, але в них з'являлися гепаринові, а може й інші антикоагулянтні речовини, які подовжували термін згортання. Через 3 міс. час згортання статистично вірогідно подовжувався ще більше при додаванні екстрактів серця, мозку, печінки, легень, нирок. Екстракти м'язів і селезінки подовжували час згортання відповідно на 27,3 та 24,7 %, але статистичної вірогідності не було. Збільшення кількості піддослідних кролів у групі дало б змогу одержати при цих показниках статистичну вірогідність, але для цього не було можливості. Одержані позитивні зміни були досить значними порівняно з даними в інтактних тварин.

Можливо, подовження часу згортання пояснюється підвищенням вмісту гепарину та гепариноподібних сполук у досліджуваних тканинах при лікувально-профілактичному застосуванні препарату АТФ-ФОРТЕ.

### Висновки

Під час вивчення лікувально-профілактичної дії АТФ-ФОРТЕ виявлено, що препарат при за-



стосуванні місячними курсами значно нейтралізує антигепаринову активність тканин, які набувають гепариноподібної дії. Такі зміни можна оцінити як позитивні, оскільки тканинним екстрактам більше притаманні гіперкоагуляційні властивості через значну тромбoplastину, антигепаринову й антифібринолітичну дію. Тканинна антитромбінова (гепариноподібна, оскільки гепарин є одним із найдійовіших антитромбінів) дія та фібринолітичні властивості, як гіпокоагуляційні тканинні фактори, часто не можуть врівноважити значний загальний гіперкоагуляційний статус, який за певних умов може призводи-

ти до тромбозів і тканинних інфарктів (інфаркти серця, нирок, селезінки, інсульти мозку). Незначна, але певна гепариноподібна дія тканин, якої вони набувають після лікувально-профілактичної дії АТФ-ФОРТЕ, нейтралізує підвищену гіперкоагуляційну активність тканин, яка може стати причиною порушень мікроциркуляції, виникнення стазів і тромбозів. Дані, одержані під час вивчення дії АТФ-ФОРТЕ на антигепаринові властивості тканин, вказують на необхідність подальшого вивчення позитивної дії АТФ-ФОРТЕ на систему згортання крові й тканинні фактори згортання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Али Хан М. В., Рашид З., Али Хан В. [и др.] // Биохимия. — 2007. — Т. 72, вып. 2. — С. 175-183.
2. Белоусова Т. В., Ушакова Г. А. // Нейрофизиология. — 2001. — Т. 33, № 6. — С. 387.
3. Ланкина Е. // Cosmopolitan. — 2001. — Март. — С. 116-118.
4. Лекарственные препараты (Farmindex). — 1998. — С. 63-64.
5. Мхитарян Л. С. // Фармакология и токсикология : республ. межведом. сб. — К., 1975. — Вып. 10. — С. 56-60.
6. Погоріла Л. І. Методичні особливості визначення антигепаринової активності тканинних екстрактів / Л. І. Погоріла, В. С. Коновалова // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2005. — Вип. 14, кн. 2. — С. 810-814.

УДК 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73

А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Ю. Г. Романова

## ВПЛИВ ДИСБІОЗУ НА РОЗВИТОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ У ЩУРІВ

Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса

Дисбіоз (дисбактеріоз) як патологія фізіологічної мікробної системи (ФМС) макроорганізму [1] має значний негативний вплив на розвиток багатьох інфекційних і неінфекційних захворювань [2].

Не є винятком у цьому плані й стоматит, в розвитку якого суттєву роль відіграє мікробний фактор [3].

Однак при відтворюванні стоматиту в експериментальних тварин [4-6], як правило, не враховують стан ФМС і наявність дисбіозу ротової порожнини.

Тому метою даного дослідження стало вивчення особливостей розвитку експериментального стоматиту на фоні дисбіозу.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти було проведено на 30 щурах-самцях лінії Вістар віком 2 міс., яких було поділено на 3 однакові групи: I група — інтактні (контроль); II група — у тварин спричинювали стоматит шляхом аплікацій на слизову оболонку суспензії бджолиної отрути (1 мг/мл) кількістю 2 мл двічі на день протягом двох днів [6]; III група — спочатку щури з питною водою отримували антибіотик лінкоміцин дозою 60 мг/кг протягом 5 днів, а потім у них відтворювали стоматит за допомогою бджолиної отрути, як у групі II.

Через 5 днів після останньої аплікації здійснювали евтаназію

щурів під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), виділяли слизову оболонку щоки й язика та витримували її до проведення біохімічних досліджень при -30 °С.

У гомогенатах слизової оболонки визначали активність фосфоліпази А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) [7], загальну протеолітичну активність (ЗПА) [8], активність кислотої фосфатази (КФ) [9], активність каталази [10] і вміст малонного діальдегіду (МДА) [11]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [12].

### Результати дослідження та їх обговорення

Як маркери запально-дистрофічних процесів ми обрали





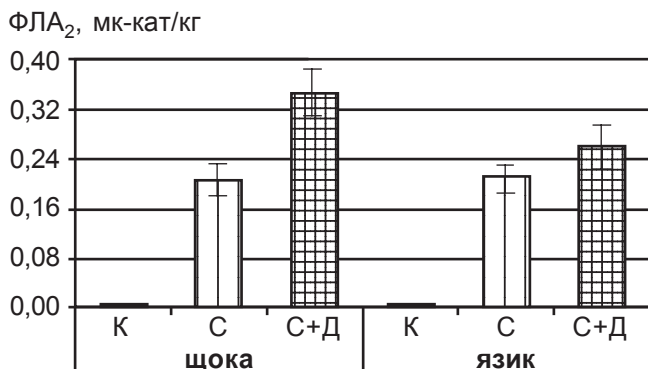


Рис. 1. Активність ФЛА<sub>2</sub> у слизовій оболонці порожнини рота щурів при стоматиті на фоні дисбіозу. На рис. 1–6: К — контроль; С — стоматит; С+Д — стоматит на фоні дисбіозу

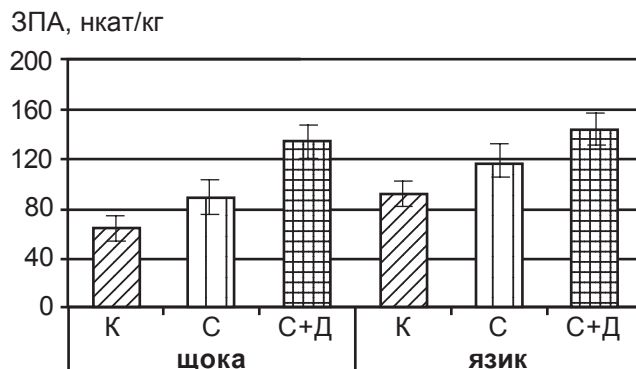


Рис. 2. Рівень ЗПА слизової оболонки порожнини рота щурів при стоматиті на фоні дисбіозу

активність ФЛА<sub>2</sub>, яка є початковою ланкою усього каскаду патологічних реакцій в організмі, ЗПА, КФ і МДА. Останній показник є одним із головних у процесах перекисного окиснення ліпідів, які беруть безпосередню участь у розвитку запалення.

На рис. 1–4 подані результати визначення цих маркерів запалення при моделюванні сто-

матиту на фоні дисбіозу. Як видно з наведених даних, при цьому суттєво збільшується рівень усіх маркерів, особливо ФЛА<sub>2</sub>, МДА, певною мірою — ЗПА. Активність КФ дещо збільшується при стоматиті на фоні дисбіозу, однак для обох тканин  $P > 0,1$ .

На рис. 5 подані результати визначення активності каталази — одного з ферментів фізіо-

логічної антиоксидантної системи. Рівень каталази майже однаковою мірою знижується як при стоматиті, так і при комбінації стоматити з дисбіозом. Водночас індекс АПІ, який характеризує баланс антиоксидантних систем і прооксидантних процесів, суттєво знижується при стоматиті й ще більшою мірою — при стоматиті на фоні дисбіозу (рис. 6).

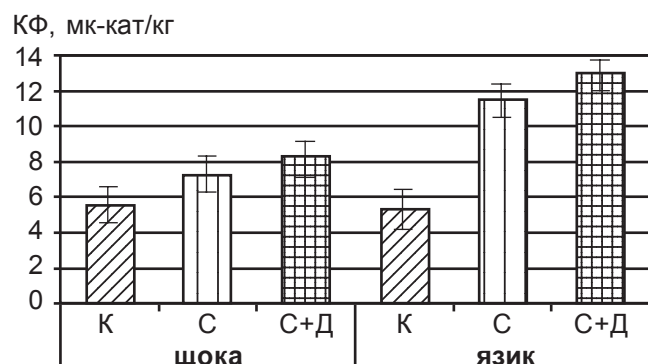


Рис. 3. Активність КФ слизової оболонки порожнини рота щурів при стоматиті на фоні дисбіозу

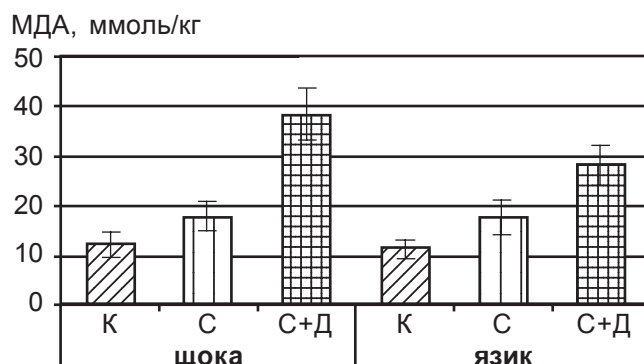


Рис. 4. Вміст МДА у слизовій оболонці порожнини рота щурів при стоматиті на фоні дисбіозу

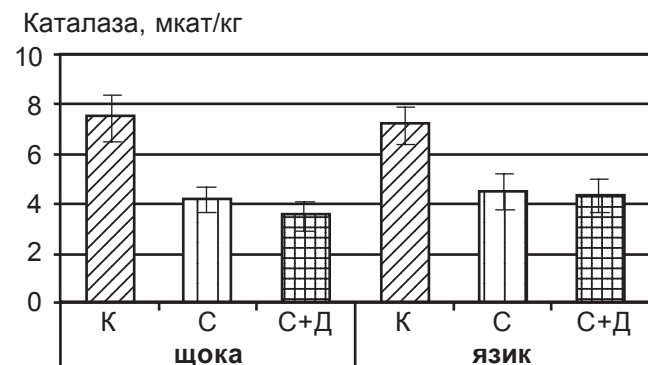


Рис. 5. Активність каталази у слизовій оболонці порожнини рота щурів при стоматиті на фоні дисбіозу

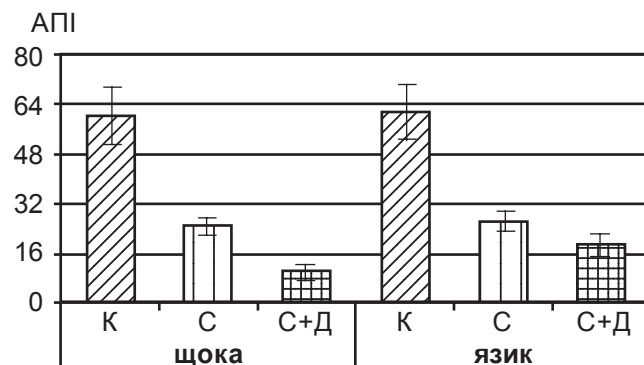


Рис. 6. Індекс АПІ у слизовій оболонці порожнини рота щурів при стоматиті на фоні дисбіозу

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що дисбіоз створює сприятливі умови для розвитку запально-дистрофічних процесів в організмі, в тому числі і в ротовій порожнині. Враховуючи, що дисбіоз нині зустрічається майже у 2/3 населення [1], можна пояснити, чому таким високим є рівень захворюваності у населення України [1]. Через це стає зрозумілою стратегія напрямку на профілактику дисбіозу з метою покращання стану здоров'я нації.

#### Висновки

1. Найбільш показовими маркерами запально-дистрофічних процесів у слизовій оболонці ротової порожнини є активність ФЛА<sub>2</sub> і вміст МДА.

2. Дисбіоз посилює патологічні явища при відтворенні стоматиту.

3. Профілактика дисбіозу — шлях до покращання стану здоров'я населення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Левицкий А. П.* Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Ле-

вицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. — Х. : ЭДЭНА, 2008. — 100 с.

2. *Левицкий А. П.* Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // *Вісник стоматології.* — 2007. — № 1. — С. 6-11.

3. *Микрофлора* полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. — Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2004. — 158 с.

4. *Прохончуков А. А.* Экспериментальные модели важнейших стоматологических заболеваний : руководство по терапевтической стоматологии / А. А. Прохончуков, Н. А. Жижина ; под ред. А. И. Евдокимова. — М. : Медицина, 1967. — С. 86-122.

5. *Быков В. Л.* Экспериментальная модель сочетанных кандидозных поражений кожи и слизистой оболочки / В. Л. Быков, З. О. Караев // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 1986. — № 2. — С. 21-23.

6. *Ткачук Н. И.* Биохимические изменения в тканях полости рта крыс при воспроизведении стоматита с помощью пчелиного яда / Н. И. Ткачук, В. Я. Скиба, А. П. Левицкий // *Вісник стоматології.* — 2007. — № 6. — С. 16-20.

7. *Визначення* адаптогенних властивостей зубних еліксирів ферментативним методом / А. П. Левицкий, Л. М. Росаханова, О. П. Пустовойт,

Н. І. Ткачук // *Фітотерапія. Часопис.* — 2007. — № 4. — С. 36-38.

8. *Калликреины* и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов [и др.] // *Вопросы медицинской химии.* — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.

9. *Левицкий А. П.* Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // *Лабораторное дело.* — 1973. — № 10. — С. 624-625.

10. *Гирин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // *Лабораторная диагностика.* — 1999. — № 4. — С. 45-46.

11. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии ; под ред. В. М. Ореховича.* — М., 1977. — С. 66-68.

12. *Антиоксидантно-прооксидантный* индекс сыворотки крови щуров с экспериментальным стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Грідина // *Одесский медицинский журнал.* — 2006. — № 1. — С. 22-25.

УДК 661.718.6+615.21]:591.481-005.1

О. В. Крилова, Д. С. Кравець, В. Д. Лук'яничук,  
І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко

## МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМУ ДОЗУВАННЯ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПЛУКИ ГЕРМАНІЮ З ПІРАЦЕТАМОМ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

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

#### Вступ

Лікування гострих судинних захворювань головного мозку, в тому числі ішемічного інсульту, є пріоритетним завданням сучасної медицини через значну поширеність і лідируючу позицію цієї

патології у структурі смертності. Зважаючи на дані літератури [1; 2], можна судити про складність проблеми фармакотерапії даного захворювання, що, в першу чергу, зумовлено багатоконпонентністю патогенезу церебральної ішемії. Отже, один із пріоритетних напрямків сучасної фар-



макології — пошук і розробка нових високоефективних і безпечних протиішемічних лікарських засобів [3; 4].

Раніше проведені нами скринінгові дослідження потенційних церебропротекторів за умов тотальної ішемії головного мозку виявили велику високу церебропротекторну активність оригінальної сполуки германію з оксіетилідендіфосфоною кислотою і пірацетамом (під лабораторним шифром ВІТІН-1), синтезованої співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом д. хім. н., проф. І. Й. Сейфулліної.

**Мета** роботи — розробити оптимальний режим дозування ВІТІН-1 із залученням математичного апарату за умов гострої ішемії головного мозку й експериментально обґрунтувати отримані дані.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на білих статевозрілих нелінійних щурах масою 160–180 г відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [5] в лабораторії кафедри фармакології ЛДМУ, сертифікованій ДФЦ для проведення доклінічних досліджень потенційних ліків (свідоцтво № 07 від 29.09.2005 р.). Експериментальною моделлю служив гострий патологічний процес, що розвивається в щурів у результаті безповоротної одномоментної двосторонньої оклюзії загальних сонних артерій шовковою лігатурою до місця їх біфуркації на зовнішню і внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили під натрій-тіопенталовим (50 мг/кг) наркозом згідно з нормами біоетики.

Сполуку, що вивчалася, вводили у вигляді 1%-го водного розчину внутрішньоочеревинно однократно дозами 100 і 200 мг/кг безпосередньо після моделювання експерименту, а також через 30 і 60 хв від моменту перев'язування загальних сонних артерій. Критерієм ефективності ВІТІН-1 в умовах експерименту обрано такий інтегральний показник, як виживаність тварин (у процентах) через 24 год після оперативного втручання.

Математичне моделювання залежності виживання тварин від дози і часу введення ВІТІН-1 щурам проводили методом двофакторного експерименту за допомогою екстраполяції дослідних даних на поліном 2-го порядку вигляду:

$$a_0 + a_1d_2 + a_2d_2 + a_{11}d_1^2 + a_{22}d_2^2 + a_{12}d_1d_2$$

з подальшим розрахунком його коефіцієнтів із залученням спеціально розробленої на нашій кафедрі комп'ютерної програми [6–8] із використанням спеціальних констант [9]. Цей метод було обрано, виходячи з того, що такий математичний підхід максимально вірогідно наближує розрахункові дані до біологічного об'єкта, а також дозволяє у достатній мірі коректно розрахувати

показники режиму дозування (дозу та час введення ВІТІН-1).

Оптимальну дозу та час введення потенційного церебропротектора обчислювали з урахуванням існуючого досвіду в цій частині фармакометрії [10; 11] шляхом прирівнювання частинних похідних першого порядку шуканого полінома до нуля і знаходженням екстремуму (максимуму) функції в аналізованому інтервалі доз і часу введення ВІТІН-1 у модельованих умовах експерименту.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених фармакометричних дослідів з визначення залежності виживаності тварин в умовах ішемічного інсульту і при вживанні ВІТІН-1 у різний час і різними дозами подані в табл. 1.

Для підвищення ступеня коректності визначення оптимальної дози і часу введення ВІТІН-1 було проведено математичне моделювання отриманої табличної залежності (див. табл. 1) з використанням полінома 2-го порядку, який має такий вигляд:

$$V(d_1, d_2) = a_0 + a_1d_1 + a_2d_2 + a_{11}d_1^2 + a_{22}d_2^2 + a_{12}d_1d_2, \quad (1)$$

де  $V(d_1, d_2)$  — функція залежності виживаності тварин від часу введення і дози ВІТІН-1;  $d_1$  — доза ВІТІН-1, мг/кг;  $d_2$  — час введення ВІТІН-1, хв;  $a_1, a_2, a_{11}, a_{12}, a_{22}$  — коефіцієнти.

Ця залежність була проаналізована з використанням констант, поданих у табл. 2. У цьому разі коефіцієнти полінома визначали як результат від ділення суми добутку результатів кожного дослідів за планом (див. табл. 1) на вектор, наведений у відповідному стовпці, на відповідне значення  $C_j$  [9].

Таблиця 1

#### Вплив ВІТІН-1 на виживаність щурів при внутрішньоочеревинному введенні в різний час і різними дозами в умовах ішемічного інсульту, n=6

$d_1$ , ум. од.	$d_2$ , ум. од.	Абсолютні значення $d_1$ , мг/кг	Абсолютні значення $d_2$ , хв	Вживаність, %
-1	-1	0	-60 хв	0
-1	0	0	-30 хв	0
-1	+1	0	безпосередньо	0
0	-1	100	-60 хв	66,6
0	0	100	-30 хв	83,3
0	+1	100	безпосередньо	33,3
+1	-1	200	-60 хв	33,3
+1	0	200	-30 хв	16,6
+1	+1	200	безпосередньо	16,6

Примітка.  $d_1$  — доза ВІТІН-1: -1 — 0 мг/кг; 0 — 100 мг/кг; +1 — 200 мг/кг;  $d_2$  — час введення ВІТІН-1: -1 — через 60 хв, 0 — через 30 хв; +1 — безпосередньо.





Таблиця 2

**Константи для розрахунку коефіцієнтів полінома (1)**

Значення знаменника $C_j$	$a_j$	№ досліду								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	$a_0$	-1	-1	-1	-1	+5	+2	+2	+2	+2
6	$a_1$	+1	+1	-1	-1	0	+1	-1	0	0
6	$a_2$	+1	-1	+1	-1	0	0	0	+1	-1
6	$a_{11}$	+1	+1	+1	+1	-2	+1	+1	-2	-2
6	$a_{22}$	+1	+1	+1	+1	-2	-2	-2	+1	+1
4	$a_{12}$	+1	-1	-1	+1	0	0	0	0	0

У результаті відповідної математичної обробки фактичного матеріалу, отриманого в серії експериментальних досліджень, була одержана відповідно до методу [9] інформативна математична модель ( $P_{\text{інформативності}} > 95\%$ ), що адекватно описує в кодованому вигляді вплив ВІТІН-1 на виживаність і середню тривалість життя щурів в умовах змодельованого ішемічного інсульту, що моделюється. Після усунення статистично незначущих членів, отримана математична модель у вигляді рівняння регресії, яке описує залежність фармакологічного ефекту від дози і часу введення досліджуваного потенційного церебропротектора:

$$V(d_1, d_2) = 66,778 + 12,5d_1 - 7,167d_2 - 46,167d_1^2 - 12,167d_2^2 - 4d_1d_2, \quad (2)$$

де  $V(d_1, d_2)$  — функція, що описує виживаність тварин залежно від вживаної дози та часу введення ВІТІН-1;  $d_1$  і  $d_2$  — доза та час введення ВІТІН-1 відповідно.

Надалі було доцільно провести інтерпретацію результатів дослідження на основі аналізу отриманого рівняння регресії (2). При цьому, перш за все, слід було встановити вклад окремих факторів (дози та часу введення) впливу ВІТІН-1 на виживаність тварин в умовах експерименту.

Як показав аналіз полінома (2), найбільший вклад у реалізацію протиішемічної активності вносить доза досліджуваної координаційної сполуки, про що свідчить коефіцієнт 12,5 при другому члені математичної залежності. Позитивний вплив часу введення потенційного церебропротектора буде реалізований у тому випадку, якщо його відносне значення ( $d_2$ ) буде негативним, що повністю відповідає використаному режиму введення ВІТІН-1, тобто після моделювання ішемічного інсульту.

З метою визначення дози і часу введення ВІТІН-1 за умов екстремального стану, змодельованого нами, було проведено математичний аналіз залежності (2). Для цього були знайдені частинні похідні  $V'(d_1, d_2)_{d_1}$  і  $V'(d_1, d_2)_{d_2}$ :

$$V'(d_1, d_2)_{d_1} = 12,5 - 2 \cdot 7,167d_1 - 4d_2, \quad (3)$$

$$V'(d_1, d_2)_{d_2} = -7,167 - 2 \cdot 46,167d_2 - 4d_1. \quad (4)$$

З рівняння (3) шляхом прирівнювання його до нуля знаходили значення  $d_2$ , виражене через  $d_1$ :

$$d_2 = -\frac{12,5 - 7,167d_1}{4}. \quad (5)$$

Далі підстановкою значення  $d_2$  у (4) і прирівнюванням до нуля отримали значення  $d_1$ , яке становило 0,149. Підставляючи його у (5), розраховували значення  $d_2$ , яке становило -0,139.

Отже, отримані відносні значення  $d_1, d_2$  повною мірою належать до інтервалів, визначених при аналізі полінома (2) і залежності виживаності тварин від часу введення та дози ВІТІН-1 за умов ішемічного інсульту головного мозку (див. табл. 1).

Проте, виходячи з умов математичного моделювання, залежності виживаності тварин від параметрів, що характеризують режим дозування ВІТІН-1 в умовах експерименту, мають відносний характер. Для трансформації відносних одиниць  $d_1$  і  $d_2$  в абсолютні враховували умови математичного моделювання, виходячи з того, що: для  $d_1$  значення (-1) відповідає 0 мг/кг, (0) — 100 мг/кг; (+1) — 200 мг/кг; для  $d_2$  значення (-1) відповідає введенню сполуки, що вивчається, через 60 хв; (0) — через 30 хв; (+1) — безпосередньо перед двосторонньою оклюзією загальних сонних артерій. Згідно з цим, нами була побудована графічна залежність між абсолютними та відносними величинами дози, що подана на рисунку.

Для полегшення подальших математичних розрахунків нами, виходячи з рівняння прямої, проведеної через дві точки:

$$\frac{y - y_1}{y_2 - y_1} = \frac{x - x_1}{x_2 - x_1},$$

була встановлена шукана лінійна залежність між відносними й абсолютними значеннями дози ВІТІН-1, тобто:

$$y = 100x + 100, \quad (6)$$

де  $y$  відповідає абсолютній величині дози, а  $x$  — відносній.

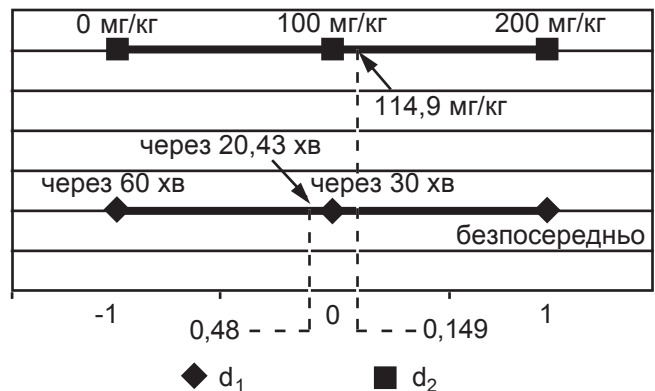


Рисунок. Схема трансформації величин  $d_1$  і  $d_2$  із відносних в абсолютні



Підставляючи розраховане раніше значення  $d_1$  у рівняння (6), отримали, що оптимальна доза ВІТІН-1 дорівнює 114,9 мг/кг. Аналогічно було розраховано й оптимальний час введення координаційної сполуки, що вивчається, — через 20,43 хв від моменту перев'язування загальних сонних артерій.

Використовуючи величини  $d_1$  і  $d_2$  як змінні у рівнянні (2), ми отримали розрахункову виживаність тварин в умовах ішемічного інсульту при введенні ВІТІН-1 в обчисленому режимі дозування, яка становила 68,46 %. Для підтвердження адекватності отриманих даних нами була проведена додаткова серія досліджень з вивчення виживаності тварин в умовах експерименту при введенні ВІТІН-1 у розробленому режимі дозування. При цьому було встановлено, що виживаність виявилася приблизно на рівні розрахункової і становила 75 %, що є вельми аргументованим підтвердженням адекватності розробленого нами режиму дозування потенційного церебропротектора.

Таким чином, у результаті проведених комплексних фармакометричних досліджень доведено, що оптимальна протиішемічна активність ВІТІН-1 реалізується при його внутрішньоочеревинному введенні дозою 114,9 мг/кг через 20,43 хв після моделювання тотальної ішемії головного мозку, що забезпечує максимальну виживаність тварин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Вінічук С. М.* Ішемічний інсульт: еволюція поглядів на стратегію лікування / С. М. Вінічук, Т. М. Черненко. — К.: ТОВ «Космополіс», 2003. — 120 с.

2. *Гусев Е. И.* Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стахановская // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 8. — С. 4-10.

3. *Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання* / В. Д. Лук'ячук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рісухіна [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 1. — С. 15-19.

4. *Чадова Л. В.* Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протиішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності / Л. В. Чадова, І. Й. Сейфулліна, В. М. Ткаченко // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 6. — С. 19-22.

5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод рекомендації* / під ред. чл.-кор. АМН України А. В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.

6. *Лук'ячук В. Д.* Розробка режиму дозування пентоксифіліну при синдромі довготривалого розчавлювання з використанням елементів математичного аналізу / В. Д. Лук'ячук, О. А. Коробков, Д. С. Кравець // Ліки. — 2000. — № 4. — С. 91-94.

7. *Лук'ячук В. Д.* Оптимізація режиму дозування похідного тіазолідину та математичний аналіз його протиішемічної дії на експериментальній моделі гіпоксії замкнутого простору / В. Д. Лук'ячук, Є. В. Ткаченко, Д. С. Кравець // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 77-82.

8. *Розробка режиму дозування координаційної сполуки германію з ніотиновою кислотою* / О. Д. Немятих, І. Й. Сейфулліна, А. П. Гудзенко, Д. С. Кравець // Фармацевтичний журнал. — 2002. — № 4. — С. 86-90.

9. *Рафаєлес Е. Е.* Деякі методи планування математичного аналізу біологічних експериментів / Е. Е. Рафаєлес, Н. І. Ніколаєв. — К.: Наук. думка, 1971. — 157 с.

10. *Кравець Д. С.* Розробка дозового режиму комбінованого вживання силібору з ацетатом  $\alpha$ -токоферолу при інтоксикації динітроортокрезолем / Д. С. Кравець // Український медичний альманах. — 1999. — Т. 2, № 4. — С. 73-75.

11. *Лук'ячук В. Д.* Розробка оптимального режиму дозування тіотріазоліну при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'ячук, Д. М. Болгов, Д. С. Кравець // Буковинський медичний вісник. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 177-181.

УДК 615.217:616.8-009.614:616-001.17-092.9

О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур

## АНАЛГЕТИЧНИЙ ЕФЕКТ СПАЗМОЛІТИКІВ ПРИ НОЦИЦЕПТИВНИХ ПОДРАЗНЕННЯХ ТЕРМІЧНОГО ХАРАКТЕРУ

Дніпропетровська державна медична академія

Біль — фізіологічний феномен, що інформує нас про шкідливі ушкоджуючі впливи, які несуть потенційну небезпеку для організму. Ноцицепція являє собою як попереджувальну, так і захисну систему.

Нині найбільш популярним є таке визначення болю: «Біль — це неприємне відчуття та емоційне хвилювання, яке виникає у зв'язку з існуючою чи потенційною загрозою ушкодження тканин чи що відображається

термінами такого ушкодження» [1].

Протягом останніх 10–15 років результати епідеміологічних досліджень розповсюдженості ноцицептивних проявів переконливо доводять значне зрос-



тання кількості хворих, які часто страждають як від гострих, так і рецидивних головних і вісцеральних болів, різноманітних больових синдромів скелетно-м'язового та нейрогенного походження. Подібна тенденція зберігається, незважаючи на появу за останні роки на фармацевтичному ринку України значної кількості нових лікарських препаратів анальгезуючої дії. Тривале використання будь-яких антиноцицептивних засобів призводить до медикаментозних ускладнень, нерідко небезпечних не тільки для здоров'я, але і для життя пацієнтів [2]. Серед широко вживаних медикаментів болезаспокійливої дії певним визнанням користуються комбіновані й індивідуальні засоби спазмолітичної дії, наприклад, дротаверин, папаверин, баралгін та ін. Вважається, що їхня анальгетична дія сприяє усуненню спазмів гладкої мускулатури, які спричинюють перцепцію болю [3].

Що стосується болю, не пов'язаного зі спазмом, то вивчення ефективності спазмолітичних засобів у даному випадку обмежено окремими фрагмен-

тарними повідомленнями [4]. Саме це питання ми вирішили розглянути в даній роботі.

### Матеріали та методи дослідження

Для досліджень ми обрали болі термічного генезу, які дають можливість реєструвати захисну реакцію (облизування лап мишею), яка формується на рівні супрасегментарних механізмів інтеграції больової перцепції.

Нами були досліджені класичні спазмолітики: дротаверин (Chinoïn, Угорщина), папаверину гідрохлорид («Дарниця», Україна), бендазол (дибазол) («Дарниця», Україна) та платифіліну гідротартрат («Здоров'я», Україна) — щодо динаміки зміни больового порога в тесті «гарячої пластини» (“hot plate”). Тварин, білих нелінійних мишей, масою 20–25 г, які утримувалися в стандартних умовах віварію [5; 6], поміщали на металевий майданчик, що був зафіксований на ультратермостаті “Specol-10” (Німеччина), де автоматично підтримується температура 55 °С. Больовий поріг (у секундах) оцінювали за латентним періодом

первинної захисної реакції (тривожне збудження, швидке відсмикування й облизування лап, підстрибування). Тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили такі препарати: дротаверин (6 мг/кг), папаверину гідрохлорид (9 мг/кг), бендазол (2 мг/кг) та платифіліну гідротартрат (0,6 мг/кг), а також налоксон (1 мг/кг); контрольної — дистильовану воду в об'ємі 1 мл/кг. Реєстрацію больового порога проводили у вихідному стані та через 30, 60, 90 та 120 хв після введення засобів, що досліджувалися [7; 8]. Наявність опіатергічного компонента визначали введенням налоксону за 30 хв до ін'єкції вищевказаних препаратів.

Отриманий цифровий матеріал обробляли статистично за допомогою t-критерію Стьюдента [9].

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні спазмолітичних лікарських засобів ми отримали такі дані (таблиця). Найбільш виражений анальгетичний ефект проявив папаверину гідрохлорид (рис. 1) уже на

Таблиця

Динаміка зміни порога больової чутливості мишей (метод «гарячої пластини») при введенні спазмолітиків на фоні налоксону

Препарат	Доза, мг/кг	n	Вихідний стан	Час дослідю, хв			
				30	60	90	120
Фізіологічний розчин (контроль)	0,1 мл/100 г	18	13,3±0,8	15,80±1,01	13,80±0,43	12,2±0,4	9,83±0,54
Папаверину гідрохлорид	9	6	11,16±0,65	15,16±1,95	17,30±1,68*	14,83±1,53*	13,33±1,49
Папаверину гідрохлорид на фоні налоксону**	9	6	8,5±0,5	10,16±0,87	13,83±0,47*	12,83±1,85*	11,50±1,05*
Дротаверин	6	6	15,00±0,73	21,83±1,85*	22,3±1,6*	19,5±1,2*	14,50±1,47
Дротаверин на фоні налоксону**	6	6	13,30±0,88	19,30±2,21*	20,80±2,79*	14,50±2,07	12,80±1,81
Бендазол	2	6	11,70±0,71	12,83±1,53	15,00±0,51*	17,50±1,66*	14,00±1,15
Бендазол на фоні налоксону**	2	6	9,16±0,60	12,33±1,14*	13,83±1,70*	14,16±1,95*	11,16±1,27
Платифіліну гідротартрат	0,6	6	11,00±0,51	14,16±1,70*	17,00±2,55*	14,83±2,32	10,5±0,5
Платифіліну гідротартрат на фоні налоксону**	0,6	6	15,80±1,72	18,83±1,99	20,30±1,83*	24,23±3,74*	21,36±3,06
Налоксон	1	6	17,50±1,23	18,66±1,90	19,60±1,81	16,00±1,23	15,00±1,26

Примітка. \* — вірогідні відмінності щодо вихідного стану, P<0,05; \*\* — налоксон використовувався дозою 1 мг/кг за 30 хв до введення спазмолітика; n — кількість тварин.





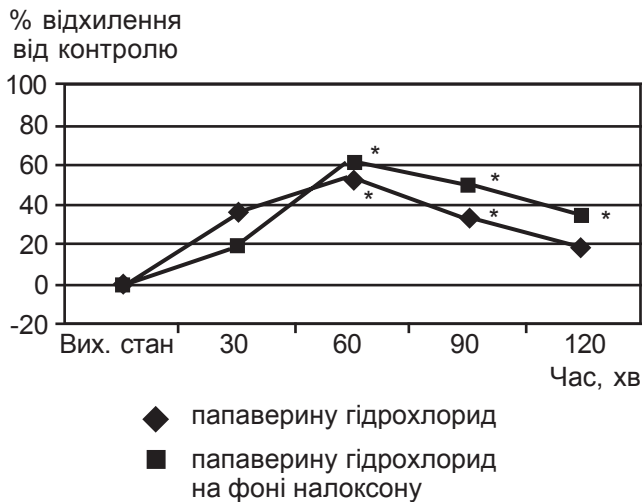


Рис. 1. Вплив папаверину гідрохлориду (9 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; \* — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ( $P \leq 0,05$ )

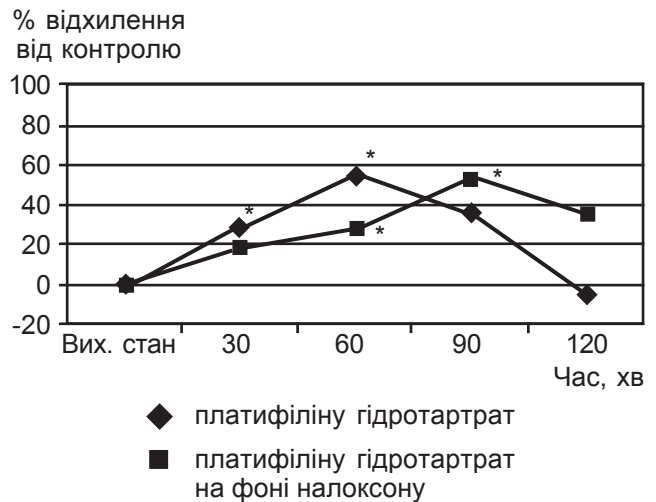


Рис. 2. Вплив платифіліну гідротартрату (0,6 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; \* — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ( $P \leq 0,05$ )

30-й хвилині (35,5 %;  $P \leq 0,05$ ) з максимумом на 60-й хвилині (55 %;  $P \leq 0,05$ ) порівняно з вихідним станом. Наступним за вираженістю ефекту був платифіліну гідротартрат (рис. 2). У досліджуваній дозі на 30-й хвилині він вірогідно збільшував анальгезію на 28,7 % ( $P \leq 0,05$ ), а на 90-й хвилині проявляв максимальний антиноцицептивний ефект (54,5 %;  $P \leq 0,05$ ). Деяко нижча антиноцицептивна активність виявлена у бендазолу (рис. 3), який вірогідно проявив антиноцицепцію через годину — 28,2 % ( $P \leq 0,05$ ), після чого його

активність зростає і дорівнювала на 90-й хвилині 49,6 % ( $P \leq 0,05$ ). Таку ж тенденцію виявив дротаверин, який уже через півгодини проявив анальгезію (45,5 %;  $P \leq 0,05$ ) (рис. 4), з максимумом на 60-й хвилині (48,7 %;  $P \leq 0,05$ ).

Таким чином, ми дійшли висновку, що досліджувані класичні спазмолітики спричинюють антиноцицептивний ефект, який виражається у підвищенні порога термічного болю.

Особливо важливим є питання про механізм антиноцицептивного ефекту класичних

спазмолітиків при болях, не пов'язаних із спастичними станами. У даній роботі ми вирішили виявити наявність зв'язку анальгезії з впливом на опіатергічну систему. Спостереження показали, що введення налоксону за 30 хв до ін'єкції досліджуваних препаратів не виявляло істотного впливу на болезаспокійливі ефекти спазмолітичних засобів. Так, папаверину гідрохлорид проявляв пік знеболювання через годину (62,7 %;  $P \leq 0,05$ ) (див. рис. 1), після чого його активність знижувалася та становила на 90-й хвилині

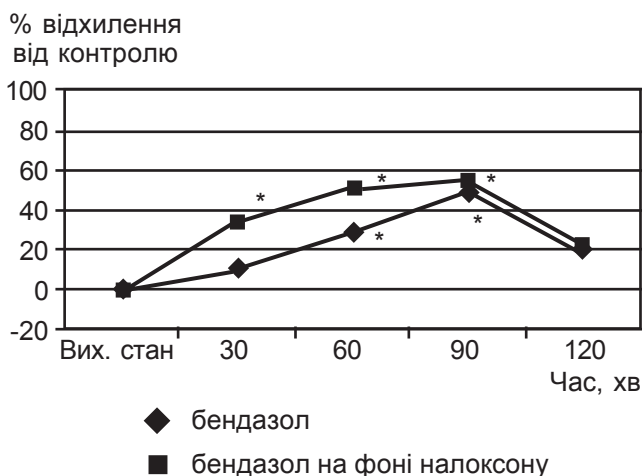


Рис. 3. Вплив бендазолу (2 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; \* — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ( $P \leq 0,05$ )

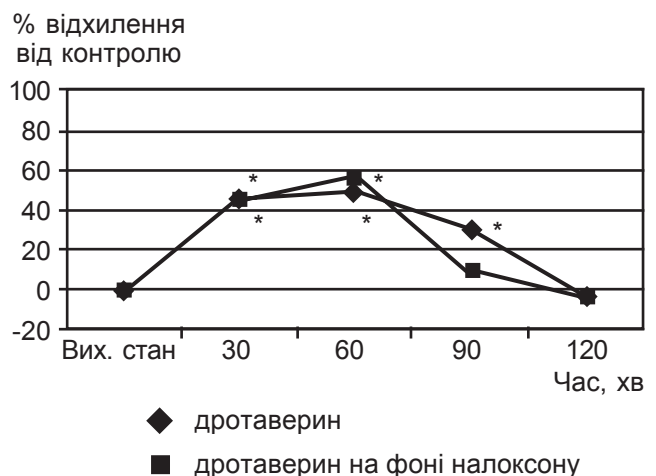


Рис. 4. Вплив дротаверину (6 мг/кг — в/о) та його комбінації з налоксоном (1 мг/кг — в/о, за 30 хв) на поріг болю у мишей в тесті "hot plate"; \* — вірогідні відмінності щодо вихідного стану ( $P \leq 0,05$ )

50,9 % ( $P \leq 0,05$ ) порівняно з вихідним станом. При введенні платифіліну гідротартрату спостерігався максимум на 90-й хвилині (53,3 %;  $P \leq 0,05$ ) (див. рис. 2). При дослідженні опіатергічного компонента бендазол виявив наявність знеболювання вже на 30-й хвилині — 34,6 % із піком через півтори години (54,6 %;  $P \leq 0,05$ ) (див. рис. 3). У групі тварин, яким вводили дротаверин, виражений антиноцицептивний ефект спостерігався на 30-й хвилині і становив 45,1 % ( $P \leq 0,05$ ), пік знеболювання відмічався через годину (56,4 %;  $P \leq 0,05$ ) (див. рис. 4).

Таким чином, можна вважати, що анальгетичний ефект спазмолітиків при ноцицептивному подразненні, не пов'язаному зі збудженням гладком'язової системи, не має опіатергічного компонента.

Подальші дослідження повинні з'ясувати можливість ін-

ших механізмів антиноцицептивного ефекту класичних спазмолітиків.

### Висновки

1. Спазмолітичні препарати виявляють анальгетичний ефект при болях, не пов'язаних із спастичним станом, підвищуючи ноцицептивний поріг при термічному подразненні.

2. Усунення опіоїдних механізмів антиноцицепції введенням налоксону практично не змінює анальгетичні властивості препаратів спазмолітичної дії щодо болю термічного генезу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Classification of Chronic Pain* / ed. H. Merskey, N. Bogduk. — 2nd edn. — IASP, 1994.

2. *McQuay H. An Evidence-Based Resource for Pain Relief* / H. McQuay, R. A. Moore. — Oxford, UK : Oxford University Medical Publication, 1998.

3. *Губергриц Н. Б. Общие принципы купирования хронической абдоминальной боли* / Н. Б. Губергриц // Су-

часна гастроентерологія. — 2004. — № 2. — С. 57-66.

4. *Лысенко Г. И. Проблема боли в общеврачебной практике : учеб.-метод. пособие для семейных врачей* / Г. И. Лысенко, В. И. Ткаченко. — К. : МЕДКНИГА, 2007. — 196 с.

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

6. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робіт із ними* / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

7. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації* / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2002. — 527 с.

8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. — М., 2000. — 399 с.

9. *Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL* / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова

## ВИВЧЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОФЛЕБІТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Консервативна терапія є провідним способом лікування гострої та хронічної венозної патології. Її ефективність цілком визначається раціональним сполученням фармакологічних, компресійних і фізіотерапевтичних засобів, характер яких в останні роки радикально змінився [1]. Для лікування гострих венозних тромбозів використовують три основні групи препаратів: антикоагулянти; тромболітики; дезагреганти. Консервативна терапія гострих венозних тром-

бозів спрямована на запобіган-ня поширенню тромбозу та розвитку тромбоемболії легеневої артерії, а також на відновлення прохідності тромбованих вен [2]. Мета консервативної терапії: корекція клапанної недостатності глибоких, підшкірних і перфорантних вен; поліпшення мікроциркуляції та перфузії тканин; стимуляція лімфатичного відтоку; гальмування активації лейкоцитів і синтезу медіаторів запалення, поліпшення трофіки клітин [3].

Це диктує необхідність комбінованої медикаментозної те-

рапії. Під комбінованою терапією мається на увазі сполучення препаратів різного механізму дії [4]. Антикоагулянти становлять основу лікарського лікування. Метою їх застосування є припинення утворення червоного згустка крові, його поширення і взагалі усунення будь-якої небезпеки повного закупорювання судин і легеневої емболії [5; 6]. Мазі та гелі на основі гепарину — найбільш широко представлені й дуже популярні препарати для місцевого застосування [7; 8].



Особливу увагу, з точки зору комплексного впливу на патогенетичні зміни, що виникають при запальних захворюваннях судин, привертає комбінована мазь з умовною назвою «Трофепарин», до складу якої входять гепарин, метилурацил і ПЕО-1500 і ПЕО-400 у співвідношенні 8 : 2 для місцевого лікування запальних захворювань вен [9].

Наявність у складі мазі «Трофепарин» гепарину та показання до застосування (лікування тромбофлебиту, профілактика трофічних виразок) зумовили доцільність вивчення впливу мазі на реологічні властивості крові.

**Метою** даного дослідження є вивчення антикоагулянтної активності мазі «Трофепарин».

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження антикоагулянтних властивостей мазі «Трофепарин» проводили методом коагулографії [10] за допомогою коагулографа Н-334. Антикоагулянтну активність аналізували за такими показниками: тривалість процесу згортання крові (показник Т — тривалість процесу згортання крові від першого коливання зі зменшеною амплітудою до першого коливання з мінімальною амплітудою), інтегральний показник електрокоагулограми, який характеризує стан судинно-тромбоцитарного гемостазу; час початку згортання крові (показник Т<sub>1</sub> — час від початку дослідження до першого коливання зі зменшеною амплітудою; дає інтегральну оцінку процесу активації системи гемостазу, характеризує I–II фази коагуляції); час кінця згортання (показник Т<sub>2</sub> — час від початку дослідження до першого коливання з мінімальною амплітудою).

Антикоагулянтну активність мазі за окремими показниками (Т, Т<sub>1</sub> і Т<sub>2</sub>) визначали за формулою [10]:

$$A = ((T_d - T_k) / T_k) \cdot 100 \%,$$

де А — антикоагулянтна активність; Т<sub>д</sub> — показник (Т,

Т<sub>1</sub> або Т<sub>2</sub>) у досліді, с; Т<sub>к</sub> — показник (Т, Т<sub>1</sub> або Т<sub>2</sub>) у контролі, с.

Досліди проведені на 18 кролях породи шиншила масою 3,1–3,3 кг. З крайової вени лівого вуха після попередньої депіляції брали контрольну пробу крові, на праве вухо наносили мазь і через годину реєстрували коагулограму. Препаратами порівняння були обрані: мазь з метилурацилом і мазь з гепарином.

Тварини були розподілені на 3 групи (по 6 тварин у кожній). Кролям першої групи на праве вухо наносили мазь з метилурацилом (метилурацилу — 10 %, на ланолін-вазелиновій основі), другої групи — мазь з гепарином (гепарину — 10 000 ОД на ланолін-вазелиновій основі), третьої групи — мазь «Трофепарин» (гепарину — 10 000 ОД, метилурацилу — 10 % на ПЕО-основі). Препарати порівняння (мазь з метилурацилом і мазь з гепарином) і дослідний препарат (мазь «Трофепарин») наносили на поверхню шкіри вуха кроля у вигляді смужки завдовжки 3 см (1 г).

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані показники згортання крові кролів дозволили встановити антикоагулянтні властивості мазі «Трофепарин» (таблиця).

Виявлено, що при застосуванні мазі «Трофепарин» простежується збільшення тривалості процесу згортання крові (показник Т), часу початку згортання крові (показник Т<sub>1</sub>), часу кінця згортання крові (показник Т<sub>2</sub>).

Аналіз фармакологічного вивчення впливу мазі «Трофепарин» на показники згортання крові показав, що ця мазь сприяла збільшенню: тривалості процесу згортання крові в 3,6 разу порівняно з метилурациловою і в 1,3 разу — з гепариноювю мазями; часу початку згортання крові в 4,5 разу порівняно з метилурациловою і в 1,7 разу — з гепариноювю мазями; часу кінця згортання крові у 3,7 разу порівняно з метилурациловою і в 1,3 разу — з гепариноювю мазями (див. таблицю).

Показники антикоагулянтної активності мазі «Трофепарин» у відсотках також підтверджують збільшення: тривалості процесу згортання крові на 70,9 % порівняно з метилурациловою і на 20,4 % — з гепариноювю мазями; часу початку згортання крові на 37,4 % порівняно з метилурациловою і на 20,6 % — з гепариноювю мазями; часу кінця згортання крові на 67,8 % порівняно з метилурациловою і на 22,3 % — з гепариноювю мазями (рисунок).

Ці результати свідчать про вплив гепарину та метилурацилу, який спрямований на змен-

Таблиця

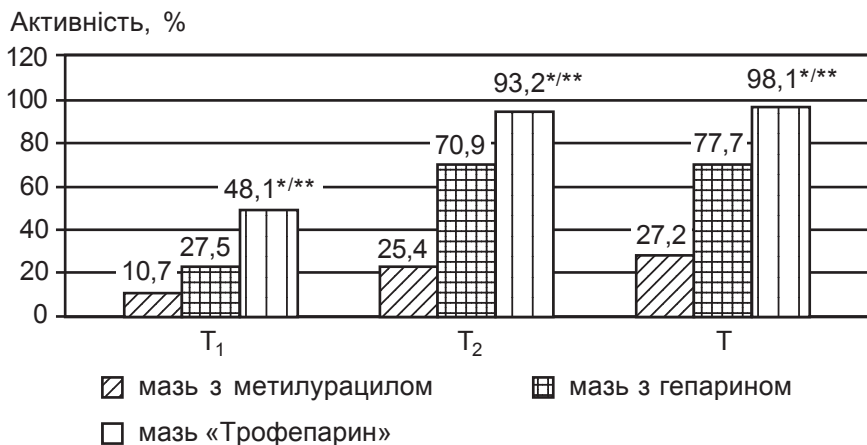
**Вплив мазі «Трофепарин» на показники згортання крові кролів, М±m, n=6**

Об'єкт дослідження	Час початку згортання крові (Т <sub>1</sub> ), с		Час кінця згортання крові (Т <sub>2</sub> ), с		Тривалість процесу згортання крові (Т), с	
	Вихідні дані	Через 1 год	Вихідні дані	Через 1 год	Вихідні дані	Через 1 год
Мазь із метилурацилом	24,78± ±2,34	27,42± ±4,18	228,39± ±19,38	286,51± ±33,93*	203,61± ±23,23	259,09± ±41,13*
Мазь із гепарином	31,46± ±2,61	40,13± ±4,60	220,43± ±18,22	415,46± ±32,99*	202,97± ±26,04	384,00± ±45,58*
Мазь «Трофепарин»	32,12± ±4,12	47,56± ±8,43**/**	242,64± ±33,74	468,97± ±59,39***	216,52± ±46,15	428,84± ±81,15**/**

Примітка. \* — P<0,05 щодо вихідних даних; \*\* — P<0,05 по відношенню до мазі з метилурацилом і мазі з гепарином.







*Рисунок.* Антикоагулянтна активність мазі «Трофепарин», мазі з метилурацилом і мазі з гепарином; \* —  $P < 0,05$  по відношенню до мазі з метилурацилом; \*\* —  $P < 0,05$  по відношенню до мазі з гепарином: T<sub>1</sub> — час початку згортання крові; T<sub>2</sub> — час кінця згортання крові; T — тривалість процесу згортання крові

шення згортання крові, що важливо при варикозній хворобі, особливо в умовах тромбофлебіту.

Таким чином, мазь «Трофепарин» на ПЕО-основі проявляє антикоагулянтну активність і має перевагу над препаратами порівняння — метилурациловою та гепариною мазями на ланолін-вазелинової основі.

Раніше проведені гістологічні дослідження на моделі експериментального тромбофлебіту у щурів показали, що гепаринова мазь спричиняла місцеву антикоагулянтну дію, затримуючи процеси регенерації; метилурацилова мазь приводила до швидкого зменшення запалення і швидкої організації тромбів, відновлення ушкоджених оболонок, а мазь «Трофепарин» виявила оптимальний ефект: зменшувала запальні явища стінки вени та запобігала тромбоутворенню завдяки вираженій антикоагулянтній активності. Внаслідок цього останній термін експерименту виявив морфологічні ознаки загоєння — відновлення ендотеліального шару та м'язової оболонки ушкодженої вени.

Антикоагулянтну активність мазі «Трофепарин» на ПЕО-основі та перевагу над уже існуючими вітчизняними препара-

ми порівняння (мазь з метилурацилом і мазь з гепарином на ланолін-вазелинової основі) на моделі експериментального тромбофлебіту у щурів можна пояснити тим, що звільнення гепарину і метилурацилу з таких основ, як поліетиленоксидна, відбувається набагато активніше і повніше, ніж з вазелін-ланолінової основі [8].

З метою дослідження профілактичної дії мазі «Трофепарин» на моделі експериментального тромбофлебіту у щурів було проведено низку дослідів, результати яких також свідчать про антикоагулянтну дію дослідної мазі.

При використанні в лікуванні мазі з метилурацилом спостерігалось утворення тромбів; мазі з гепарином — утворення тромбів не відмічалось, але спостерігалися повнокровність судин і явища аглютинації еритроцитів і примикання їх до ушкоджених стінок; мазі «Трофепарин» — не спостерігалось утворення тромбів, не виявлено еритроцитарної інфільтрації оболонок ушкоджених судин.

Нашкірні апплікації метилурацилу в складі м'яких лікарських форм дозозалежно стимулюють проліферативні процеси в епідермісі [2; 4; 7]. Резорбція гепарину та виникнення його стій-

кого терапевтичного ефекту в ділянці ушкодження пов'язана з біологічною активністю поліетиленоксидної основи, яка складається з ПЕО-400 і ПЕО-1500 [6]. Імобілізація гепарину на ПЕО-основі забезпечує високу швидкість проникнення через шкіру і відсутність системних гемостазіологічних реакцій [8; 10].

## Висновки

1. Мазь «Трофепарин» на ПЕО-основі проявляє антикоагулянтну активність і має перевагу над препаратами порівняння — метилурациловою та гепариною мазями на ланолін-вазелинової основі.

2. При лікуванні та профілактиці експериментального тромбофлебіту у щурів мазь «Трофепарин» виявила оптимальний ефект — зменшувала запальні явища стінки вени та запобігала тромбоутворенню завдяки вираженій антикоагулянтній активності.

3. Внаслідок вираженої антитромботичної дії мазь «Трофепарин» можна рекомендувати для лікування варикозної хвороби, тромбофлебіту, профілактики трофічних виразок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аллегра К. Хроническая венозная недостаточность. Введение в проблему / К. Аллегра. — М.: Сервье, 2000. — 32 с.
2. Зубарев П. Н. Варикозная болезнь / П. Н. Зубарев, Б. Н. Котив. — СПб.: Нев. проект, 2002. — 128 с.
3. Флебология: рук. для врачей / В. С. Савельев, В. А. Гологорский, А. И. Кириенко [и др.]. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
4. Амбулаторная ангиология: рук. для врачей / под ред. А. И. Кириенко, В. М. Кошкина, В. Ю. Багачева. — М.: Литтерра, 2007. — С. 44-65.
5. Золотухин И. А. Алгоритм лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей / И. А. Золотухин // Consilium-medicum. — 2005. — Vol. 7, N 6. — P. 73-97.
6. Перцев И. М. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И. М. Перцев, С. А. Гуторов,



Е. Л. Халеєва // Провизор. — 2002. — № 2. — С. 14-16.

7. Шулуток А. М. Варикозная болезнь. Современный принцип лечения / А. М. Шулуток, А. Ю. Крилов. — М. : Миклош, 2003. — 127 с.

8. *Взаимодействие* лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В.

Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова [и др.] ; под ред. проф. И. М. Перцева. — Х. : Мегаполис, 2001. — 784 с.

9. Гриценко В. І. Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин» / В. І. Гриценко, В. І. Чуєшов,

О. А. Рубан // Вісник фармації. — 2003. — № 2 (34). — С. 53-56.

10. Яковлева Л. В. Скринінгові дослідження фармакологічних властивостей мазі для лікування тромбозів / Л. В. Яковлева, Н. М. Беркало, Г. В. Загорій // Вісник фармації. — 2002. — № 2. — С. 128-130.

УДК 615.033:547.298.11

Н. В. Шнейдер, О. О. Алексєєва, О. П. Лук'яненко

## ВСМОКТУВАННЯ, РОЗПОДІЛ ТА ЕЛІМІНАЦІЯ КАЛІКС[4]АРЕНУ, ЩО МІСТИТЬ ЗАЛИШКИ <sup>14</sup>C-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

### Вступ

Останнім часом все більшу увагу привертає новий клас сполук, що є продуктом циклічної олігомеризації фенолу з формальдегідом [1], із загальною назвою каліксарени, які мають широкий спектр властивостей, у тому числі й біологічної активності: утворення інклюзивних комплексів, прояви антикоагуляційної, гідролітичної, протитуберкульозної, противірусної, антибактеріальної, антитромботичної, протипухлинної активності тощо [2–4]. Сьогодні пильна увага при створенні нових лікарських засобів приділяється тестам ADME [5]. Пояснюється це тим, що головними причинами невдач є недосконалість показників ADME (40 %) щодо загальної ефективності та токсичності кандидатів у препарати, які проходять доклінічне вивчення. Зазначені тести є складовими фармакокінетичних показників, які характеризують процеси всмоктування, розподілу, метаболізму й елімінації. Тому доцільним є визначення цих показників на ранніх етапах вивчення фармакологічних властивостей нових сполук, що було основною метою даної роботи.

### Матеріали та методи дослідження

Для проведення досліджень був використаний 5,11,17,23-трет-бутил-25,27-біс[(<sup>14</sup>C-метилкарбоніламідо)етокси]26,28-дигідроксикалікс[4]арен, який було синтезовано конденсацією відповідного калікс[4]арену з <sup>14</sup>C-оцтовою кислотою [6]. Фармакокінетичні дослідження були проведені на нелінійних мишах-самцях масою 20–25 г. Експериментальних тварин утримували на повноцінній лабораторній дієті при природному світловому циклі. Для вивчення процесу розподілу каліксарену по органах і тканинах тваринам одноразово перорально або внутрішньоочеревинно вводили калікс[4]арен дозою 100 мг/кг (у твіновій емульсії). Через 0,5; 1; 2; 4; 6 год тварин декапітували, відбирали зразки органів (печінка, нирки, селезінка, серцеві м'язи, жирова тканина, різні відділи кишечника, головний мозок) і визначали вміст радіоактивних продуктів у гомогенаті (аліквота 0,4 см<sup>3</sup> у фізіологічному розчині NaCl (0,9 %) у співвідношенні 1:4) на рідинному сцинтиляційному лічильнику TRI-CARB 2700 TR (Canberra-Packard, USA). При ви-

вченні екскреції використовувалися щури лінії Вістар, яким одноразово перорально була введена сполука дозою 100 мг/кг. Статистична обробка результатів проведена за допомогою програми Microsoft Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з тестів ADME, дослідження фармакокінетичних показників проводили у кількох напрямках: вивчення процесів розподілу, всмоктування та транзиту, екскреції й токсичності калікс[4]арену.

#### Розподіл

При вивченні процесів розподілу <sup>14</sup>C-калікс[4]арену при внутрішньоочеревинному введенні мишам було встановлено, що вміст радіоактивного матеріалу в печінці є найбільшим (9,7 %) уже в перші 2 год (рис. 1). Після цього спостерігається лінійне зниження концентрації загальних радіоактивних продуктів, що свідчить про швидку елімінацію сполуки із даного органа. У нирках, які є другим органом з екскреторною функцією, зниження концентрації радіоактивного матеріалу є процесом експоненціальним і залежить від концентрації калікс[4]-



арену в плазмі крові. Співвідношення відповідних концентрацій радіоактивного матеріалу в печінці й нирках ( $C_{\text{печінки}}/C_{\text{нирок}}$ ), що відображає порівняльну ефективність процесів біотрансформації та ренальної екскреції, не є однаковим упродовж усього часу експерименту. Максимальне його значення спостерігається через 2 год, а впродовж останніх 4 год із значною швидкістю зменшується через переважання процесів екскреції над метаболізмом калікс[4]-арену.

У головному мозку (див. рис. 1) максимум концентрації речовини, на відміну від інших органів, досягається до першої години після внутрішньоочеревинного введення калікс[4]арену. Ймовірно, це пов'язано з високою ліпофільністю речовини, з одного боку, та значною васкуляризацією головного мозку — з іншого, завдяки чому процес розподілу калікс[4]арену між плазмою крові та даним органом перебігає з досить високою швидкістю. Натомість у жировій тканині, що є слабо васкуляризованою, максимум концентра-

ції радіоактивного матеріалу «розтягнутий» (приблизно з 1-ї до 3-ї години після введення), та менш виразний, ніж у головному мозку.

Концентрація радіоактивної сполуки в інших органах і тканинах була приблизно однаковою, практично не змінюючись упродовж усього часу експерименту. Розподіл сполуки при пероральному введенні в експерименті був неможливим через відсутність її в органах, що вивчалися.

#### Всмоктування та транзит уздовж ШКТ

Як видно з рис. 2, вивчення процесів розподілу  $^{14}\text{C}$ -калікс[4]арену в організмі мишей при пероральному введенні довело, що більшість введеної дози (82–100 %) залишається у кишечнику.

При вивченні вмісту загального радіоактивного матеріалу у різних відділах ШКТ (див. рис. 2) помітно, що введена перорально доза речовини вже у перші години переходить із шлунка до всіх відділів кишечнику, тимчасом як вміст радіоактивного ма-

теріалу в шлунку інтенсивно зменшується. До другої години після введення найбільша кількість дози калікс[4]арену потрапляє до тонкої кишки, а до четвертої години — переміщується до товстої кишки. Це свідчить про низький ступінь всмоктування даної речовини у ШКТ. У прямій кишці рівень радіоактивного матеріалу є найнижчим упродовж усього часу експерименту через швидку екскрецію крізь даний відділ ШКТ із калом.

За умов внутрішньоочеревинного введення у ШКТ (рис. 3) також спостерігається наявність радіоактивного матеріалу, концентраційний профіль якого відрізняється від перорального введення калікс[4]арену. Так, у тонкій кишці вміст радіоактивного матеріалу є найбільшим упродовж усього часу експерименту, тимчасом як у шлунку та кишечнику спостерігається однаковий рівень концентрації речовини, що поступово знижується. Враховуючи той факт, що вся доза вводиться внутрішньоочеревинно, наявність радіоактивного матеріалу у порожнині ШКТ може бути пояснена

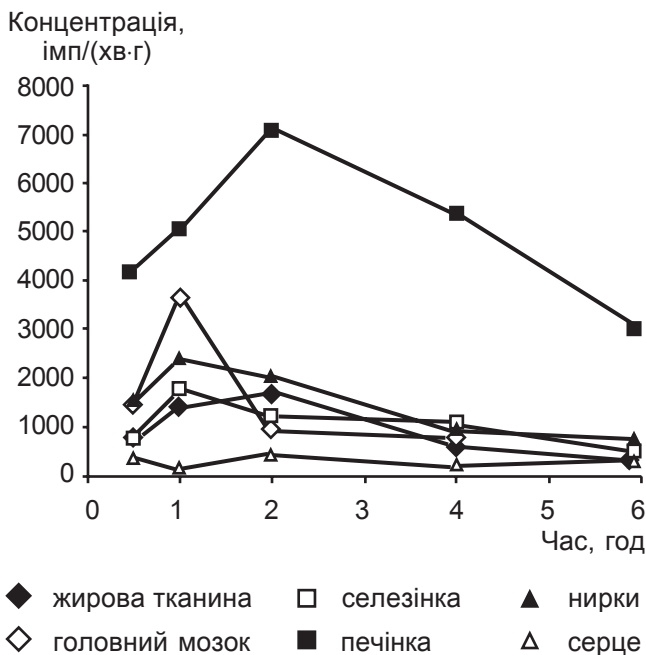


Рис. 1. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, імп/хв, у різних органах і тканинах при внутрішньоочеревинному введенні  $^{14}\text{C}$ -калікс[4]арену дозою 100 мг/кг

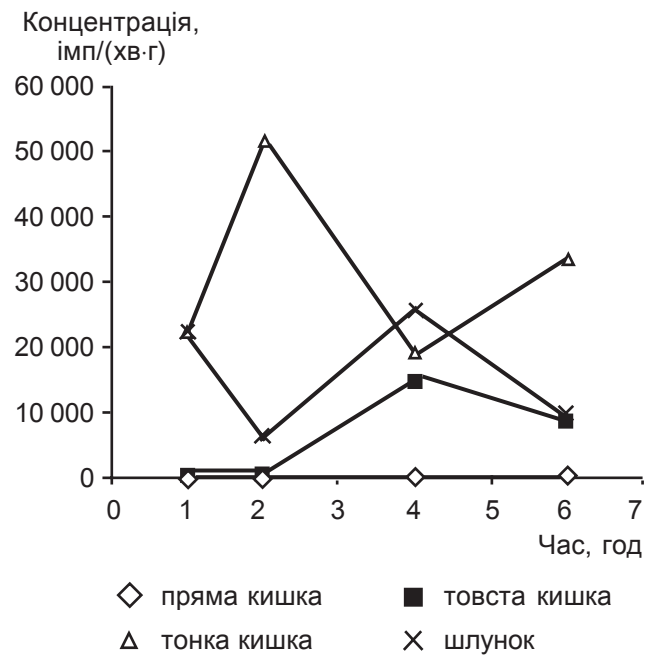


Рис. 2. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, імп/хв, у різних відділах кишечнику при пероральному введенні  $^{14}\text{C}$ -калікс[4]арену дозою 100 мг/кг





лише за рахунок екскреції калікс[4]арену, що всмоктався у кров із жовчу після попереднього потрапляння крові до печінки. Характер концентраційного профілю вмісту радіоактивного матеріалу в різних відділах кишечника демонструє незначний транзит радіоактивного матеріалу вздовж ШКТ. Враховуючи високий рівень вмісту радіоактивного матеріалу в тонкій кишці, що фізіологічно є не тільки місцем для надходження жовчі (дванадцятипала кишка), але й основним відділом, в якому відбувається процес всмоктування, слід визнати факт не тільки екскреції калікс[4]арену із жовчу у просвіт тонкої кишки, але і його подальше всмоктування у кров — тобто наявність кишково-шлункової циркуляції.

#### Екскреція

Радіометричний аналіз сечі та калу при пероральному введенні довів, що протягом 24 год з організму заурів виводиться 38,6 % від загального введеного радіоактивного матеріалу, тимчасом як при внутрішньоочеревинному — тільки 0,7 %.

Водночас при пероральному введенні з калом виводиться майже 100 % від виведеної кількості радіоактивного препарату. Низька кількість радіоак-

тивної сполуки в екскретах при внутрішньоочеревинному введенні свідчить про низький ступінь (або, за умов проведення експерименту й обмеження часу, — низької швидкості) всмоктування речовини. Також, беручи до уваги значну кількість радіоактивного матеріалу, що виводиться при пероральному введенні з калом, слід вважати процес всмоктування каліксарену до системного кровообігу лімітуючим у низці процесів його масопереносу в організмі. Також сам процес всмоктування має бути неспецифічним (оскільки навіть при внутрішньоочеревинному введенні кількість речовини, що всмоктується, не зростає) та залежним від концентрації речовини, що розчиняється у біологічних рідинах.

#### Токсичність

Токсичність сполуки визначали за умов гострого експерименту, вводючи тваринам зростаючі дози каліксарену (перорально або внутрішньоочеревинно), з подальшою реєстрацією летальності у групах тварин протягом 24 год. Визначена доза, яка дорівнює більше 2000 мг/кг, свідчить про низьку токсичність сполуки, що вивчалася, внаслідок вірогідно низької її розчинності у таких важ-

ливих біологічних рідинах, як кров і міжтканинна рідина, та переважного її нагромадження у ліпофільних тканинах (жирова тканина).

#### Висновки

Встановлено, що при внутрішньоочеревинному введенні  $^{14}\text{C}$ -калікс[4]арену найбільша його кількість (9,7 %) виявляється у печінці, тимчасом як у інших органах його концентрація є значно меншою. Час досягнення максимальної концентрації є найменшим для головного мозку (1 год). При пероральному введенні практично вся доза речовини, що була введена, залишається у кишечнику й екскретується з калом. За умов внутрішньоочеревинного введення спостерігається гепатоінтестинальна циркуляція, що характеризується підвищенням концентрації радіоактивного матеріалу в тонкій кишці. Токсична доза речовини перевищує 2000 мг/кг.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Структура и динамика молекулярных систем / Т. А. Гадиев, Б. И. Хайрутдинов, В. В. Ключков [и др.]. — 2003. — Вып. X, ч. 3. — С. 199-202.
2. Florent Perret. Biochemistry of the para-sulfonato-calix[n]arenes / Perret Florent, Adina N. Lazar, Anthony W. Coleman // Chem. Commun. — 2006. — P. 2425–2438.
3. Gutsche C. D. In Calixarenes Revisited : Monographs in supramolecular chemistry / C. D. Gutsche; J. F. Stoddart, ed. — The Royal Society of Chemistry : Cambridge, U. K., 1998.
4. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72. — P. 6318-6323.
5. Головенко М. Я. Тести ADME в загальній системі створення інноваційних лікарських засобів та розробки їх генеричних аналогів / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, В. Б. Ларіонов // Вісник фармакології та фармації. — 2008. — № 10. — С. 14-24.
6. Шнейдер Н. В. Синтез калікс[4]арену, модифікованого міченою  $^{14}\text{C}$  оцтовою кислотою / Н. В. Шнейдер, О. П. Лук'яненко // XI конф. молодих учених та студентів-хіміків Південного регіону України : тези доп. — Одеса, 2008. — С. 87.

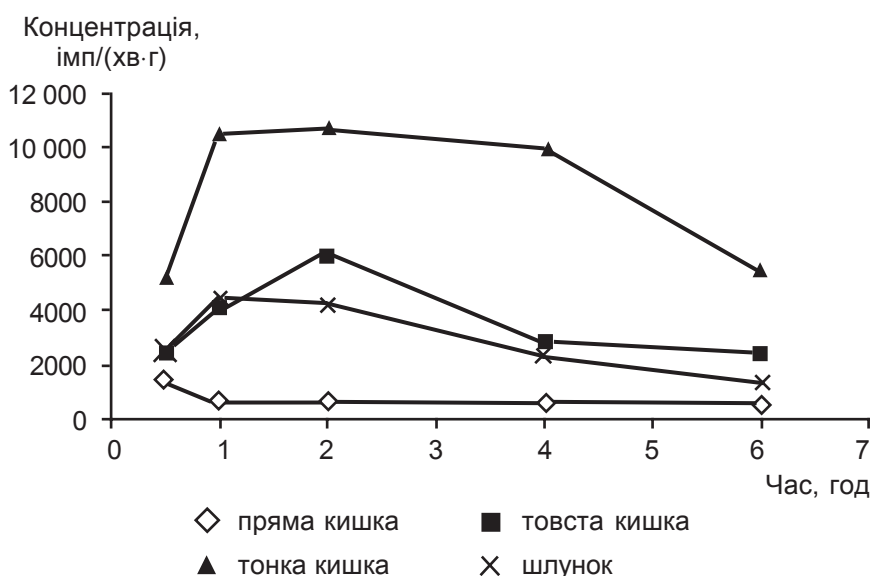


Рис. 3. Зміна вмісту загального радіоактивного матеріалу, імп/хв, у різних відділах кишечника при внутрішньоочеревинному введенні  $^{14}\text{C}$ -калікс[4]арену дозою 100 мг/кг



Є. В. Коболєв

# ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДІАЗЕПАМУ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА ПРОЯВИ ФАРМАКОЛОГІЧНО РЕЗИСТЕНТНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Одеський державний медичний університет

Встановлено, що при формуванні епілептичного синдрому важливим механізмом є посилення активності ендогенної системи прозапальних цитокінів [1; 2]. Так, рівень фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) й інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1-бета) підвищується в тканині мозку щурів при моделюванні кіндлінгового епілептичного синдрому [3]. Вказують на патогенетичну роль цієї системи за умов формування хронічної епілептизації мозку, її значення в механізмах порушень ГАМК-ергічного гальмівного контролю нейрональних структур і виникнення патологічно посиленого їх збудження [4].

Однак прояви кіндлінг-обумовленої епілептичної активності не досліджували за умов виникнення у тварин стану фармакологічної резистентності (нечутливості) до дії антиепілептичних фармакологічних засобів і застосування фармакотерапії, спрямованої на зменшення вивільнення прозапальних цитокінів і відновлення ГАМК-ергічного гальмування.

Тому **метою** цього дослідження було вивчення особливостей судом і поведінки щурів у тесті «відкритого поля» у віддаленому періоді коразолового кіндлінгу за умов застосування пентоксифіліну (ПТФ), здатного знижувати активність системи прозапальних цитокінів [6], а також діазепаму.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в гострому експерименті на щу-

рах-самцях лінії Вістар масою 180–270 г, які знаходилися в звичайних умовах утримання та годування, з вільним доступом до води та їжі.

Кіндлінг відтворювали шляхом однократних щодобових введеннь субконвульсивної дози коразолу (30,0 мг/кг), внутрішньоочередово (в/о) протягом 3 тиж. [3]. У подальших спостереженнях використовували щурів, у яких останні три ін'єкції спричинювали генералізовані клоніко-тонічні судомні напади. Цим тваринам (50 щурів) через 3 тиж. з моменту відтворення кіндлінгу в/о вводили тестуючу дозу коразолу (30,0 мг/кг). Тяжкість судом оцінювали за п'ятибальною шкалою [3].

Діазепам («Гедеон Ріхтер», Угорщина) вводили в/о із розрахунку 0,1 та 0,5 мг/кг. Пентоксифілін («Sigma», США) вводили в/о з розрахунку 50,0 та 100,0 мг/кг, а коразол (30,0 мг/кг, в/о) — через півгодини після застосування препаратів.

Визначали кількість тварин із генералізованими судомними реакціями. Тваринам контрольної групи, замість препаратів, застосовували аналогічний об'єм 0,9%-го розчину NaCl.

Дослідження поведінки щурів у тесті відкритого поля проводили через 24 год від моменту тестуючого введення коразолу.

Оцінку результатів досліджень здійснювали за програмою «Primer Biostatics» (США) на комп'ютері IBM PC IT із використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях статистичних критеріїв

— ANOVA+ Newmann — Keuls, а також точного критерію Фішера для чотирипольної таблиці.

## Результати дослідження та їх обговорення

У віддаленому періоді коразолового кіндлінгу тестуюче введення коразолу (30,0 мг/кг, в/о) супроводжувалося виникненням у всіх експериментальних тварин клоніко-тонічних судом, які мали спотворений характер і виникали в окремих тварин послідовно від 2 до 5 разів протягом півгодини спостереження.

Застосування діазепаму в щурів у віддаленому періоді кіндлінгу при відносно високій дозі (0,5 мг/кг) запобігало генералізованим клоніко-тонічним нападам у 21,5 % тварин ( $P > 0,025$ ), тимчасом як за умов раннього періоду кіндлінгу (24 год) від моменту останнього кіндлінгового подразнення, яке спричинювало генералізовані судоми, аналогічна доза препарату запобігала виникненню генералізованих судом у 8 (72,7 %) з 11 тварин ( $P < 0,025$ ).

Під впливом ПТФ (50,0 мг/кг, в/о) у 35,7 % тварин кіндлінгове введення коразолу не спричинювало розвитку генералізованих судом ( $P > 0,025$ ), тимчасом як застосування ПТФ дозою 100,0 мг/кг в/о супроводжувалося превентивним ефектом у 20,0 % тварин ( $P > 0,025$ ) (табл. 1).

За умов комбінованого застосування діазепаму (0,1 мг/кг) і ПТФ (50,0 мг/кг, в/о) клоніко-тонічні судоми були відсутні у



53,3 % експериментальних тварин ( $P < 0,025$ ), а при застосуванні діазепаму дозою 0,5 мг/кг — у 60,0 % ( $P < 0,025$ ), що також було вірогідно вище, ніж у групах, в яких застосовували діазепам і ПТФ самостійно ( $P < 0,025$ ).

При дослідженні щурів у «відкритому полі» не було зареєстровано відмінностей між кіндлінговими й інтактними тваринами (табл. 2). Однак після тестуючого введення коразолу (30,0 мг/кг, в/о) у кіндлінгових щурів спостерігалось різке при-

гнічення рухової активності (див. табл. 2).

Під впливом застосування лише діазепаму (0,5 мг/кг) загальна кількість пересічених квадратів зменшувалася на 55,5 % порівняно з вихідними показниками у кіндлінгових щурів, у тому числі зовнішніх квадратів — на 57,6 % ( $P < 0,05$ ). Кількість пересічених квадратів за умови одночасного застосування ПТФ і діазепаму знижувалася на 35,8 %, у тому числі зовнішніх — на 34,8 % ( $P < 0,05$ ) (див. табл. 2).

За умов застосування лише ПТФ (50,0 мг/кг, в/о) через 24 год від моменту застосування коразолу в кіндлінгових щурів відмічалось зниження рухової активності, що виявлялося зменшенням кількості пересічених квадратів на 40,0 % порівняно з вихідними даними у кіндлінгових тварин ( $P < 0,05$ ) (див. табл. 2). При цьому йшлося про зменшення кількості пересічених зовнішніх квадратів на 46,9 % ( $P < 0,05$ ).

Загальна кількість стійок при застосуванні діазепаму зменшувалася в 4,7 разу, а при застосуванні ПТФ — в 3,4 разу, тимчасом як при комбінованому введенні препаратів цей показник порівняно з таким у вихідному фоні зменшувався на 41,8 % ( $P < 0,05$ ). Причому він був вірогідно більшим порівняно з показниками у групі кіндлінгових тварин, яким не застосовували препарати (в 4,3 разу), а також у групі кіндлінгових щурів із введенням лише діазепаму (в 2,7 разу) ( $P < 0,05$ ). Кількість стійок з опорою за умов одночасного використання ПТФ і діазепаму не відрізнялася від такої у вихідному фоні та перевищувала показник у кіндлінгових щурів через 24 год від моменту введен-

Таблиця 1

**Вплив роздільного та поєднаного використання діазепаму та пентоксифіліну у віддаленому періоді коразолового кіндлінгу в щурів**

Показники	Співвідношення кількості щурів із судомами виразністю 4–5 балів до загальної кількості тварин у групі	P порівняно з контролем (критерій Фішера)
Контроль	15/15	—
Діазепам (0,1 мг/кг)	13/14	0,025
Діазепам (0,5 мг/кг)	11/14	>0,025
ПТФ (50,0 мг/кг)	9/14	>0,025
ПТФ (100,0 мг/кг)	12/15	>0,025
ПТФ (50,0 мг/кг) + діазепам (0,1 мг/кг)	7/15	<0,025
ПТФ (100,0 мг/кг) + діазепам (0,5 мг/кг)	4/15	<0,025

Таблиця 2

**Показники рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» через 2 год від моменту введення коразолу, М±m**

Показники	Інтактні щури, n=10	Кіндлінгові щури, n=8	Інтактні + коразол, n=9	Кіндлінг + коразол, n=8	Діазепам (0,5 мг/кг), n=9	ПТФ (50,0 мг/кг), n=7	Діазепам (0,5 мг/кг) + ПТФ (50,0 мг/кг), n=7
Загальна кількість пересічених квадратів	23,1±1,6	25,4±1,5	19,8±1,3	11,9±2,0*	11,3±1,2*	15,0±2,4*	16,3±1,6*
Кількість зовнішніх квадратів	20,2±1,9	22,4±1,7	18,5±1,5	9,7±2,0*	9,5±1,4*	11,9±2,8*	14,6±1,7*
Кількість внутрішніх квадратів	2,9±0,7	3,0±0,8	1,3±0,5	2,2±1,8	1,8±0,4	3,1±1,3	1,7±0,7
Загальна кількість стійок	8,5±0,7	10,3±1,0	7,2±0,8	1,4±0,4*	2,2±0,6*	3,0±0,8*	6,0±0,7**
Стійки з опорою	6,2±0,4	7,7±0,9	5,4±0,8	1,4±0,4*	1,6±0,4*	2,6±0,8*	5,0±0,9#
Стійки без опори	2,3±0,4	2,6±0,5	1,8±0,7	0*	0,6±0,2*	0,4±0,2*	0,7±0,3**
Заглядання в дірки підлоги	1,2±0,3	1,3±0,4	1,0±0,4	0,1±0,1*	0,5±0,2	0,4±0,3	0,6±0,3
Грумінг	0,6±0,2	0,4±0,2	0,2±0,2	0,6±0,2	0,8±0,3	1,3±0,6	1,0±0,3
Кількість болюсів	0,7±0,3	0,4±0,3	0,5±0,2	0,9±0,5	0,5±0,2	0,4±0,3	1,0±0,5
Кількість уринацій	0,6±0,2	0,5±0,3	0,4±0,2	0,7±0,3	0,7±0,2	0,5±0,2	0,4±0,2

Примітка. \* —  $P < 0,05$  порівняно з показником у групі № 5; # —  $P < 0,05$  порівняно з показником у групі № 6 (ANOVA — Newman — Keuls тест).





ня тестуючої дози коразолу в 3,6 разу ( $P < 0,05$ ). Водночас кількість стійок без опори залишалася меншою порівняно з такою у вихідному фоні (в 3,7 разу) ( $P < 0,05$ ) (див. табл. 2).

Отримані результати свідчать, що у віддаленому періоді коразолового кіндлінгу, який є моделлю резистивної форми епілепсії [5; 8], у щурів спостерігається певне зниження протиепілептичної ефективності діазепаму, який навіть при його застосуванні дозою 0,5 мг/кг в/о не справляв протективного ефекту щодо генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів, тимчасом як для гострих форм судом така доза препарату є ефективною [3; 5]. Слід зазначити, що зниження ефективності діазепаму у віддаленому періоді кіндлінгу може певною мірою відображувати відомі ефекти толерантності до дії цього препарату [7] і слугувати експериментальною моделлю толерантності до впливу бензодіазепінів.

Разом із цим, застосування діазепаму в самостійно неефективних дозах водночас із ПТФ, який має здатність знижувати активність ендогенної системи прозапальних цитокінів, супроводжується виникненням протективного антисудомного ефекту. Цей факт може свідчити про значення прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин-альфа й інтерлейкіну-1-бета у механізмах розвитку фармакологічної резистентності кіндлінгової епілептичної активності, а також на можливий функціональний зв'язок системи з ГАМК-ергічними механізмами регуляції нейрональної збудливості [4; 8].

Отримані результати свідчать, що тривале пригнічення дослідної рухової активності кіндлінгових щурів, провоковане застосуванням тестуючої дози коразолу, у віддаленому періоді кіндлінгу зменшується за своєю виразністю за умов одночасного застосування діазепаму та ПТФ. Цей ефект є ви-

разнішим щодо показника кількості вертикальних стійок тварин, зокрема здійснюваних з опорою на стінки «відкритого поля». Важливим результатом є те, що застосування діазепаму було менш ефективним щодо досліджуваних у «відкритому полі» показників рухової активності тварин, тимчасом як за умови одного застосування ПТФ вони мали позитивну тенденцію до відновлення. Можна вважати, що рухові порушення, провоковані у щурів із коразоловим кіндлінгом, у віддаленому періоді його розвитку є більш залежними від стану збудження ендогенної системи прозапальних цитокінів, ніж від стану ГАМК-ергічного гальмування.

Отже, існує можливість підвищення ефективності дії антиепілептичних препаратів (бензодіазепінів) за умов їх застосування з препаратами, дія яких полягає в зниженні функціональної активності системи прозапальних цитокінів щодо фармакологічно резистентних судомних проявів.

## Висновки

1. Застосування діазепаму в комбінації з пентоксифіліном на моделі резистивної до дії антиепілептичних препаратів коразол-індукованої кіндлінгової епілептичної активності супроводжується виникненням протективного антиепілептичного ефекту щодо генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів.

2. Постсудомна рухова депресія, спричинена у віддаленому періоді кіндлінгу тестуючим застосуванням коразолу, усувається комбінованим використанням діазепаму та пентоксифіліну в самостійно неефективних дозах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Годлевський Л. С. Нейроімунологічні механізми контролю збудливості головного мозку / Л. С. Годлевський, О. М. Ненова // *Досягнення біології та медицини*. — 2006. — № 1. — С. 75-92.

2. Евсеев В. А. Нейроиммунопатологические аспекты эпилепсии / В. А. Евсеев, Л. А. Ветриле, М. Н. Карпова // *Вестник РАМН*. — 2004. — Т. 8. — С. 43-46.

3. Шандра А. А. Киндлинг как модель эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — Одесса : Астропринт, 1999. — 276 с.

4. Facilitation of spike-wave discharge activity by lipopolysaccharides in wistar albino Glaxo/Rijswijk rats / Z. Kovacs, K. A. Kekesi, N. Szilagyi [et al.] // *Neuroscience*. — 2006. — Vol. 140, N 2. — P. 731-742.

5. Loscher W. Animal models of drug resistant epilepsy / W. Loscher // *Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology*; ed. V. Ling. — Chichester : Wiley, 2002. — P. 149-158.

6. Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // *J. Neural. Transm.* — 2004. — Vol. 111, N 3. — P. 441-447.

7. Pratt J. A. Benzodiazepine dependence: from neural circuits to gene expression / J. A. Pratt, R. R. Brett // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1998. — Vol. 59, N 4. — P. 925-934.

8. Vezzani A. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence / A. Vezzani, T. Granata // *Epilepsia*. — 2005. — Vol. 46. — P. 1-20.



М. Н. Матяш\*, Н. В. Чухраев\*\*, К. Э. Колесник\*\*

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ МАГНИТОЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ К СТРУКТУРАМ МОЗГА ПРИ ЕГО ТРАНСКРАНИАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

\*\*Научно-методический центр «Мединтех»

Усовершенствование известных и поиск новых методов лечения больных с неврологической и нейрохирургической патологией является актуальной медицинской и социальной проблемой. Например, смертность населения Украины от травм, несчастных случаев и отравлений составляет 11 % от всех случаев смерти (В. Ф. Москаленко, М. В. Голубчиков, 2003; Европейское региональное бюро ВОЗ, 2003).

Среди всех травм черепно-мозговая травма (ЧМТ) является основной причиной смерти (А. П. Ромоданов и др., 1992; В. Daniel, 2003), а из выживших более чем у 70 % от общего числа ЧМТ регистрируются различные последствия. Эти факты требуют совершенствования лечебной тактики как в остром периоде ЧМТ, так и при отдаленных ее последствиях.

Особого внимания заслуживают так называемые транскраниальные методики, то есть воздействие на определенные участки скальпа разнообразными физическими факторами с лечебной или профилактической целью. В ряде работ показано, что в зависимости от физического фактора и его параметров при воздействии на скальп можно получить разнообразные терапевтические эффекты: анальгезирующий (В. А. Александрова и др., 1996; Л. А. Комарова и др., 1998), сосудисто-регулирующий (И. П. Шмакова и др., 1998; В. В. Никитина

и др., 2001), антидепрессантный (Н. Я. Стихина и др., 1999; V. O'Keane, 2001) и др. Перспективны транскраниальные методики с «прицельным» действием на необходимые зоны коры головного мозга (двигательную, чувствительную и т. п.) (Е. П. Харченко и др., 1999) или другие функционально важные структуры.

Следует также считать целесообразной разработку таких вариантов транскраниальных методик, применение которых давало бы возможность предотвращать развитие осложнений, например при черепно-мозговой травме. Среди таких методик, на наш взгляд, перспективным является использование низкоинтенсивного лазерного излучения и магнитолазерной терапии с прямым действием на различные области скальпа, а через него на необходимые зоны мозга.

**Целью** настоящего экспериментального исследования было изучение прохождения низкоинтенсивного лазерного излучения в отдельности и вместе с магнитным полем сквозь структуры скальпа, кости черепа, мозговые оболочки к мозговой ткани.

### Материалы и методы исследования

Для изучения прохождения низкоинтенсивного лазерного излучения и лазерного излучения с магнитным полем было проведено две серии исследований.

Первая серия: измерялось прохождение низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,86 мкм (излучатель «ИЛПИ-120»,  $P_{имп} = 10$  Вт, длительность импульса 150 нс, энергия в импульсе 1,5 мкДж, частота импульсов 1000 кГц) сквозь незафиксированные («свежие») трупные ткани скальпа (толщина 12 мм), печень (толщина 20 мм), легкие (толщина 10 мм). Для измерения прохождения величины энергии лазерного излучения использовался фотоприемник «ФУО-113», объединенный с осциллографом С1-98.

Эта серия исследований проводилась в КБ лазерной техники Минпромполитики (Киев) под руководством канд. физ.-мат. наук В. В. Таранова. В первой серии исследований принимала участие Е. В. Зубкова.

Вторая серия: измерялось прохождение низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,78 мкм (инфракрасный лазер) и 0,67 мкм (красный лазер). Использовался серийный аппарат «МИТ-11» с регулируемой мощностью (для красного — 5 мВт, инфракрасного — 6,6 мВт в постоянном режиме излучения и с частотной модуляцией 10 Гц). Проводилось также измерение низкоинтенсивного лазерного излучения этой же мощности в сочетании с магнитным полем (30 и 100 мТл). Измерение прохождения низкоинтенсивного лазерного излучения и лазерного излучения с магнитным



полем сквозь ткани проводилось с помощью ваттметра поглощенной мощности «ОМ-3-65» с возможностью измерения величин разного диапазона мощности (10 мВт, 10–1000 мкВт, 100–1000 нВт).

Материалом для измерения прохождения низкоинтенсивного лазерного излучения и лазерного излучения с магнитным полем были разные ткани свиньи, а именно: мозговая ткань, теменная и височная кости, мышцы, подкожный жировой слой, кожа и совокупность этих тканей. Также измерялось прохождение лазерного излучения сквозь все ткани головы к мозгу (ткани скальпа, кость, оболочки мозга в теменной области).

Эта серия исследований проводилась в НМЦ «Мединтех» под руководством канд. техн. наук Н. В. Чухраева.

Всего в первой и второй сериях исследований было сделано 155 измерений.

### Результаты исследования и их обсуждение

Возможность прохождения лазерного излучения сквозь ткани скальпа, кости черепа, мозговые оболочки непосредственно к головному мозгу, которая допускалась ранее, проверена на описанных выше экспериментальных моделях.

При использовании описанных параметров лазерного излучения в непрерывном режиме транскраниально к мозговой ткани может проникнуть 5–10 % лучистой энергии, которая подается на скальп. Наиболее значительная потеря энергии происходит при дистанционном облучении через волосяной покров (около 75–80 %). Значительно увеличивают проникновение лазерного излучения, в особенности красного лазера, зеркальные насадки — на 30–40 %, которые используются в так называемой контактно-компрессионной методике.

Наиболее «прозрачной» для инфракрасного и красного лазерного излучения является костная ткань черепа (прохо-

дит от 30 до 35 % лучистой энергии). Наиболее непрозрачно для лазера — серое мозговое вещество. Так, срез мозговой ткани толщиной 5 мм пропускает сквозь себя 3–4 % красного света мощностью 5 мВт, то есть происходит очень сильное поглощение и рассеивание лазерной энергии мозговыми тканями. Это касается и ствола мозга, а также других мозговых структур. В наших опытах процент поглощения мозговыми тканями инфракрасного лазерного излучения существенно не отличался от красного ( $P > 0,05$ ).

Таким образом, следует отметить, что около 13–15 % лазерного излучения с использованием терапевтических лазерных приборов инфракрасного диапазона в импульсном режиме (мощность в импульсе 7–8 Вт) при контактной методике может проходить к мозговой ткани. Лазерного излучения красного диапазона (мощность непрерывного излучения 5–6 Вт) при транскраниальной контактно-зеркальной компрессионной методике доходит к мозговой ткани в среднем 5–10 %.

Постоянное магнитное поле 30 и 100 мТл существенно не влияло на глубину проникновения лазерного излучения, это же касается частотной модуляции лазерного луча. Для самого магнитного поля ткани скальпа и кости черепа практически прозрачны, и при напряженности 10–100 мТл глубина его проникновения составляет 10–12 см.

Н. Ф. Гамалея (1996) подчеркивает, что при прохождении лазерного излучения через биологические ткани рассеивание значительно преобладает над его поглощением, а следовательно, проникающая способность в таких условиях выше, чем принято считать.

Проведенные экспериментальные исследования, на наш взгляд, доказывают целесообразность использования транскраниальной магнитолазеротерапии для влияния на мозговые структуры.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова В. А.* Стимуляция эндорфинных структур мозга — новый немедикаментозный способ лечения / В. А. Александрова, В. П. Лебедев, С. В. Рычкова // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1996. — № 2. — С. 101-104.

2. *Гамалея Н. Ф.* Механизмы биологического действия излучения лазеров / Н. Ф. Гамалея // Лазеры в клинической медицине. — М.: Медицина, 1996. — С. 51-97.

3. *Комарова Л. А.* Применение транскраниальной электротерапии при реабилитации больных остеохондрозом / Л. А. Комарова, В. В. Кирьянова, В. А. Заболотных // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. — 1998. — № 5. — С. 27-29.

4. *Москаленко В. Ф.* Соціально-гігієнічний аналіз демографічної ситуації в Україні / В. Ф. Москаленко, М. В. Голубчиков // Медичний всесвіт. — 2003. — № 2. — С. 44-51.

5. *Влияние импульсного магнитного поля на белковый синтез в клетках мозга крыс с ишемической миелопатией* / В. В. Никитина, Д. А. Искра, Л. С. Онищенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2001. — Вып. 4 (приложение). — С. 49-52.

6. *Черепно-мозговая травма и общесоматическая патология* / А. П. Ромоданов, Г. А. Педаченко, Е. Г. Педаченко, Н. Е. Полищук. — К.: Здоров'я, 1992. — 151 с.

7. *Транскраниальная магнитная стимуляция при невротической депрессии* / Н. Я. Стихина, Е. Б. Лысков, М. П. Ломарев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 1999. — № 10. — С. 26-29.

8. *Харченко Е. П.* Транскраниовертебральная микроэлектростимуляция в терапии ДЦП / Е. П. Харченко, С. Л. Яцук, Г. А. Макаренко // Там же. — № 8. — С. 21-23.

9. *Новые аспекты использования импульсного низкочастотного электромагнитного поля в реабилитации больных с цереброкордиальными синдромами* / И. П. Шамова, И. Н. Гажий, О. Р. Дукова, Е. С. Павлова // Вестник физиотерапии и курортологии. — 1998. — № 1. — С. 32-34.

10. *Daniel B.* Evidence Based Treatment of Traumatic Brain Injury : 2003 // American-Russian Neurosurgery, Anesthesiology and Intensive Care Update / B. Daniel. — Moscow, 2003.

11. *O'Keane V.* Transcranial Magnetic Stimulation: An Alternative Physical Treatment In Depression / V. O'Keane // Irish J. Psychological Med. — 2001. — Vol. 18, N 3. — P. 79-81.







УДК 616.342-002.2-008-053.2

І. Л. Бабій, Н. В. Мовлянова

## КЛІНІЧНІ І ГОМЕОСТАЗИОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ

Одеський державний медичний університет

Проблема патології гастродуоденальної зони є однією з найактуальніших у сучасній гастроентерології. У структурі захворювань органів травлення у дітей і підлітків хронічні гастрити і гастродуоденіти є найбільш розповсюдженою нозологічною формою (понад 60 %). Складність патогенезу, наявність синтропії значно ускладнюють вибір тактики лікування і медичної реабілітації пацієнтів із хронічним гастродуоденітом (ХГД) [1–3; 9; 10]. Неясними залишаються питання ролі оксидативного стресу, імунодепресії, порушень електролітного обміну, мікроелементозів, зниження репаративних можливостей слизових гастродуоденальної зони. Втім, вочевидь, найбільшу клінічну ефективність матимуть методи лікування, спрямовані на корекцію порушень гомеостазу і підвищення загального рівня функціональних резервів організму [4–8].

Тому **метою** дослідження була оцінка особливостей клінічного перебігу й стану гомеостазу у дітей і підлітків із ХГД.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі наукові завдання:

— визначити основні клінічні прояви ХГД у дітей і підлітків на сучасному етапі;

— вивчити особливості гомеостазиологічних змін під час загострення ХГД;

— оцінити роль оксидативного стресу в етіопатогенезі ХГД;

— оцінити зміни місцевого імунітету в дітей із ХГД.

### Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на базі Дитячого центру ім. Б. Я. Резніка Одеси протягом 2005–2007 рр. Загальна чисельність вибірки пацієнтів — 98 осіб. Дослідженню підлягали біохімічні й імунологічні параметри слини дітей і підлітків. Визначали вміст дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА), каталази та лізоциму в слині. Відбір зразків слини проводили натще за допомогою шприца з насадкою. Концентрацію ДК у слині визначали спектрофотометрично за Placer (1968), а МДА — за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою [11]. Каталазу слини визначали колориметрично за методом М. А. Каролук та ін. (1988) [12]. Лізоцим слини (у відсотках актив-

ності) визначали бактеріолітичним методом Горина та ін. (1971) у модифікації Левицького і Жигіної [13]. Усі параметри досліджувалися двічі — на початку лікування та наприкінці.

Статистична обробка проводилася методом дисперсійного аналізу з використанням пакета Statistica 6.0 [14].

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед хворих на ХГД переважали дівчата — 57 (58,2 %). Середній вік становив  $(11,6 \pm 0,3)$  року — від 7 до 16 років. Тривалість захворювання від 1 до 7 років, причому у 22 (22,4 %) хворих діагноз захворювання ХГД був виставлений уперше. У більшості обстежених тривалість захворювання перевищувала 2 роки. При цьому у значній кількості хворих — 37 (37,8 %) — 1–2 рази на рік відбувалися рецидиви загострень ХГД.

Основними скаргами у більшості хворих на початку лікування були болі в епігастрії, втім у 8 (8,2 %) пацієнтів больовий синдром на момент початку лікування був відсутній. У більшості — 92 (91,8 %) хворих біль був розлитий, без чіткої ло-



калізації, хворі зазначали, що він рівномірно розподілявся по всій епігастральній ділянці. Іррадіація болю була нехарактерною, при глибокій пальпації визначалася локальна болісність у проекції дванадцятипалої кишки (ДПК), втім локальний м'язовий дефанс був відсутній. Симптоми Менделя (локальна перкуторна болісність) і Глінчикова (локальне напруження правого прямого м'яза живота) на момент госпіталізації в усіх обстежених також були відсутні. У деяких пацієнтів — 28 (21,2 %) відзначалася шкірна гіперестезія в зонах Захар'їна — Геда (точки Опенховського — Боаса в проекції Th<sub>x-xii</sub>).

Серед диспептичних симптомів у хворих найчастіше зустрічалася відрижка кислим — 35 (35,7 %) пацієнтів, рідше — гірким — 16 (16,3 %) і повітрям — 13 (13,3 %) пацієнтів. На печію скаржилися 24 (24,5 %), на нудоту — 40 (40,8 %) дітей, що страждають на ХГД. Досить часто ці діти вказували на неприємний смак у роті — 34 (34,7 %) випадки від загальної чисельності вибірки. Значно рідше у них виникав галітоз (неприємний запах із рота) — у 11 (11,4 %) випадках. Заслуговує на увагу досить висока частота в дітей із ХГД запорів — 10 (10,2 %) випадків і гикавки — 6 (6,1 %) випадків від загальної чисельності вибірки. Слід зазначити, що найбільш часто зустрічалися скарги на відсутність апетиту — у 89 (90,8 %) пацієнтів.

Інтотоксикаційний синдром виявлявся у вигляді головного болю (22,4 %), загальної слабкості (38,8 %), швидкої стомлюваності (83,7 %), емоційної лабільності (78,6 %), порушень сну (23,5 %), безсоння, невисипання, субфебрильної температури (11,2 %).

Найчастішими були болі в животі — ниючі, тривалі, що виникали вранці натще в 74

(75,5 %) хворих і через 1,5–2 год після прийому їжі (відповідно у 16,3 % пацієнтів). У 81,6 % випадків біль мав гострий, нападаподібний нетривалий характер, при цьому болісні відчуття локалізувалися в епігастрії, правому підребер'ї, навколо пупка. Біль посилювався після прийому їжі та фізичного навантаження. У 22 (22,7 %) пацієнтів поєднувалися голодні, нічні та пізні болі.

При огляді в дітей із ХГД відзначалися блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, сухість шкіри, «тіні» під очима, періоральна іктеричність, розширення капілярів верхньої частини спини, обкладеність язика. Поява нальоту на язичці у 96,9 % обстежених може пояснюватися дефіцитом есенціальних мікроелементів і вітамінів, ксеростомією, іншими метаболічними порушеннями.

При вивченні анамнестичних даних установлено, що у багатьох пацієнтів на хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту страждали батьки й інші близькі родичі — 88 (89,8 %) випадків. Крім того, практично для всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, були характерні порушення режиму харчування й якісного складу раціону. Так, у 63 (64,3 %) хворих протягом навчального дня не було жодного прийому гарячої їжі, 54 (55,1 %) пацієнти мали між прийомами їжі інтервали більше 6 год, у 40 (40,8 %) — протягом дня було менше трьох прийомів їжі; 68 (68,4 %) дітей харчувалися переважно всухом'ятку, причому для них характерним було зловживання чіпсами, закусочними сухариками, розчинними і газованими безалкогольними напоями. У 33 (33,7 %) хворих відзначалися явища дерматиту харчового генезу.

При більш поглибленому вивченні анамнезу життя дітей, які брали участь у дослідженні,

встановлено, що 82 (83,7 %) із них на першому році життя знаходилися на штучному чи змішаному вигодовуванні. При вивченні анамнестичних даних було виявлено неправильне введення підгодовування в 46 (46,9 %) хворих.

При вивченні фізичного розвитку пацієнтів встановлено, що за даними антропометричних показників у більшості — 56 (57,1 %) відзначалися відхилення від вікових стандартів у вигляді дефіциту маси тіла — 32 (32,7 %) дитини, а також зниження темпів росту в цілому — 24 (24,5 %) дитини. Ці причини зумовили дисгармонійність фізичного розвитку, яка була виявлена при порівнянні різних антропометричних показників.

При огляді істотних відхилень у загальному стані дітей не виявлено. Більшість — 54 (55,1 %) обстежених — мали астеничну конституцію тіла, 32,7 % дітей були зниженого харчування. Кісткові деформації у вигляді сколіотичного скривлення хребта були виявлені в 27 (27,6 %) дітей, плоскостопість — у 22 (22,4 %) обстежених. Блідість шкірних покривів й інші прояви ваготонії, у т. ч. гіпергідроз долонь, були визначені в 62 (63,3 %) хворих.

Слід зазначити, що у частині дітей, які взяли участь у дослідженні, виявлені явища синтропії з різними нозоформами, що характеризуються ураженням інших органів травлення. Найчастіше траплялися дискінезії жовчовивідних шляхів — 60 (61,2 %) пацієнтів, хронічний холецистохолангіт — 32 (32,7 %) випадки, хронічний коліт — 5 (5,1 %) випадків і хронічний холецистит — 7 (7,1 %) випадків, тобто у структурі синтропії превалювали захворювання гепатобіліарної зони.

Результати вивчення інтрагастральної секреції за допомогою комп'ютерної рН-метрії довели, що в усіх 98 пацієнтів, які



Стан гомеостазу в дітей, які страждають на хронічний гастродуоденіт, М±m

Показники	Здорові	Хворі
ДК, мкмоль/л	1,8±0,1*	3,4±0,1*
МДА, мкмоль/л	2,5±0,1*	5,1±0,2*
Каталаза, мкат/л	96,3±2,3*	52,0±4,2*
Каталаза / МДА, абс.	38,4±1,1*	10,2±0,3*
Лізоцим, мкг/мл	59,2±1,2*	46,2±2,8*
slgA, мкг/мл	63,3±1,3*	55,0±2,4*

Примітка. \* — розбіжності є вірогідними (P<0,05).

взяли участь у дослідженні, показник рН базальної фази секреції коливався у широких межах — 0,9–2,5. У фазу стимульованої гістаміном секреції кислотність шлункового соку дещо збільшилася — до 0,7–2,1. При цьому у більшості — 86 (84,3 %) обстежених дітей відзначався гіперацидний тип секреції, для якого характерне значення рН 1,5 і нижче у фазу базальної секреції і менше 1,2 — в умовах стимульованої секреції.

Водночас у невеликої кількості дітей, які страждають на ХГД, виявлена знижена — 3 (2,3 %) випадки і нормальна — 17 (12,9 %) випадків кислотопродукція, що може свідчити про наявність певних розбіжностей у патогенезі захворювань гастродуоденальної зони, а також про необхідність індивідуального підходу до ведення таких хворих. Кількість дітей із хелікобактернегативними формами ХГД становила 58,2 %.

При первинному ендоскопічному обстеженні всіх клінічних груп у 67 (68,4 %), тобто у значної частини хворих на ХГД, виявлявся антральний гастрит. Найчастішими формами при ендоскопії були поверхневий і ерозивний ХГД (відповідно 63,3 і 36,7 %). Випадків гіпертрофічного, геморагічного і субатрофічного гастриту не виявлено.

При цьому вміст основних метаболітів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у дітей із ХГД був у 1,9–2,2 разу вищим, ніж у здорових однолітків, а співвідношення каталаза/МДА — менше в 3,5 рази (таблиця). Натомість секреція лізоциму і секреторного slgA у дітей, хворих на ХГД, знижувалася на 15–20 %.

Отже, за характером загострення ХГД перебігали в обстежених дітей стереотипно, а виявлені особливості показників гомеостазу (активація ПОЛ, функціональна недостатність

місцевих захисних механізмів, зокрема імунологічних) свідчать про необхідність їхньої корекції шляхом зниження інтенсивності оксидативного стресу і забезпечення нормальної роботи антиоксидантної системи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гастроентерологія дитячого віку / за заг. ред. Є. В. Прохорова, О. П. Волосочя. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. — 160 с.
2. Гастроентерологія детского возраста (избранные вопросы) / под ред. С. С. Казак. — К. : Экспресс, 2006. — 260 с.
3. Белоусов Ю. В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей : монография / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова. — Х. : ИД ИНЖЭК, 2005. — 256 с.
4. Белоусов Ю. В. Гастроентерология — актуальна загальнопедіатрична проблема / Ю. В. Белоусов, М. Ф. Денисов // Современная педиатрия. — 2006. — № 3 (12). — С. 121-122.
5. Боднар Г. Б. Прогнозування виникнення, розвиток та прогресування гастродуоденальної патології дитячого віку / Г. Б. Боднар // Хірургія дитячого віку. — 2006. — Т. III, № 4. — С. 35-42.
6. Боднар Г. Б. Особливості симптомокомплексу гастродуоденальної патології на сучасному етапі / Г. Б. Боднар // Клінічна та експериментальна патологія. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 15-17.
7. Лукьянова Е. М. Гастроэнтерология детского возраста — проблемы и перспективы / Е. М. Лукьянова, Ю. В. Белоусов, М. Ф. Денисова // Проблемы медицинской науки та освіти. — 2002. — № 3. — С. 5-7.
8. Мазурин А. В. Современные представления о патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / А. В. Мазурин, В. И. Филин, Л. Н. Цвекова // Педиатрия. — 1997. — № 1. — С. 5-7.
9. Рациональне лікування дітей з захворюваннями гастродуоденальної

зони / Н. В. Нагорна, О. В. Бордюгова, Г. В. Дубова [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2007. — № 1. — С. 23-27.

10. Слободян Л. М. Клінічні, ендоскопічні і цитологічні особливості сучасного перебігу хронічних гастродуоденітів у дітей / Л. М. Слободян, В. Ф. Лобода // Вісник наукових досліджень. — 1999. — № 2. — С. 56-58.

11. Современные методы биохимических исследований / под ред. М. И. Прохоровой. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. — 272 с.

12. Метод определения активности каталазы / М. А. Карольюк, Л. И. Иванова, Н. Т. Майрова, К. Е. Токарев // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16-18.

13. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса : КП ОГТ, 2005. — 74 с.

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





В. Г. Дубініна, А. І. Рибін, О. В. Лук'янчук

## ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КАТЕХОЛАМІНІВ У ЖІНОК ІЗ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ

Одеський державний медичний університет

### Актуальність теми

Сьогодні проблема онкологічних захворювань є актуальною не лише для медицини — вона залишається пріоритетною для сучасного суспільства. За прогнозами ВООЗ, захворюваність на онкологічні захворювання і смертність від них зростає в усьому світі вдвічі за період з 1999 по 2020 рр.: з 10 до 20 млн нових випадків та з 6 до 12 млн реєстрованих смертей. Згідно з прогнозами Українського науково-дослідного інституту онкології та радіології, в Україні кількість щойно виявлених онкологічних захворювань до 2020 р. зростає до 200 тис. випадків на рік. За аналогічний період часу показники смертності збільшаться до 100 тис. випадків на рік [1; 2; 5; 6].

Захворюваність на рак яєчників (РЯ) залишається стабільно високою в усьому світі. В Україні летальність хворих на РЯ за перший рік після встановлення діагнозу становить 35 %. Ризик захворіти на РЯ протягом життя становить 1,5 %, а 1 зі 100 жінок може померти від цього захворювання [5–7; 13]. Це зумовлено:

а) відсутністю вірогідних критеріїв на етапі диференціальної діагностики між доброякісними пухлинами яєчників і РЯ;

б) відсутністю системи скринінгу контингенту хворих зі спадковою обтяженістю за РЯ;

в) відсутністю систематизованих інформаційних програм з виявлення вірогідних ознак невізуальних форм раку;

г) відносно нечастим використанням лапароскопії для диференціальної діагностики

доброякісних новоутворень і РЯ [4; 9–12; 14].

Згідно з теорією дизрегуляторної патології Г. А. Крижановського та співавт. [3], процес виникнення і розвитку пухлинної патології (онкогенез) слід розглядати як хворобу дизрегуляції, тобто патологію, що виникає внаслідок порушення регуляції діяльності і функції живих систем. При дизрегуляторній патології порушення регуляції діяльності органів та їх функцій є причиною й ендогенним патогенетичним механізмом або подальшого розвитку даного процесу, або виникнення нових патологічних процесів [3]. Розглядаючи проблему РЯ у світлі теорії дизрегуляторної патології, можна припустити, що поетапний розвиток новоутворень яєчників від нормально-го яєчника через доброякісну й пограничну пухлину до злоякісного захворювання може супроводжуватися змінами обміну багатьох із керуючих молекул. Так, за даними М. Ю. Коломійця та співавт. [8] відомо, що розвиток пухлин надниркових залоз супроводжується збільшенням вмісту катехоламінів у депонированих еритроцитів. Разом із тим у доступній вітчизняній і зарубіжній літературі ми не знайшли даних про стан обміну катехоламінів при пухлинних процесах інших локалізацій.

Отже, **метою** нашого дослідження стала оцінка вмісту сумарних катехоламінів в еритроцитах крові при різних варіантах пухлинної патології яєчників.

### Матеріали та методи дослідження

Матеріал дослідження — результати обстеження 40 пацієн-

ток репродуктивного віку з пухлинною патологією яєчників, що проходили лікування у відділенні інвазійних методів діагностики і лікування Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського державного медичного університету та у відділенні онкогінекології Одеського обласного онкологічного диспансеру. Відбір пацієнток проходив за методом «випадок — контроль» таким чином: першу групу утворили 20 пацієнток із доброякісною пухлинною патологією яєчників, другу групу — 20 пацієнток із гістологічно верифікованою аденокарциномою яєчників (стадія ІС–ІІІС). Середній вік пацієнток становив  $(47,0 \pm 6,7)$  року і вірогідно не різнився між групами. Третя група (контроль) — 70 практично здорових пацієнток аналогічного віку. В усіх жінок в один і той самий час (9 год ранку), в однаковому стані (за 1 год до планового оперативного втручання) були взяті мазки венозної крові, на яких за методом М. Ю. Коломійця [8] визначали вміст сумарних катехоламінів.

Для цього на препаратах, після проведення відповідної реакції, здійснювали візуальний підрахунок гранул срібла в 150 еритроцитах при збільшенні  $1 \times 750$ . Оцінку вмісту сумарних катехоламінів робили в такий спосіб:

— 0 гранул — катехоламіни відсутні;

— 1–2 гранули — малий вміст катехоламінів (рис. 1);

— 3–5 гранул — помірний вміст катехоламінів (рис. 2);

— 6–9 гранул — високий вміст катехоламінів;



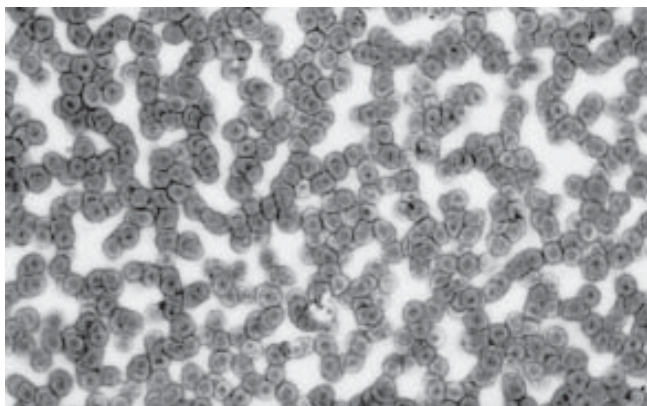


Рис. 1. Мазок периферичної крові пацієнтки з доброякісною пухлиною яєчника. Малий вміст катехоламінів у еритроцитах. Забарвлення за Коломійцем. Зб. 10×20

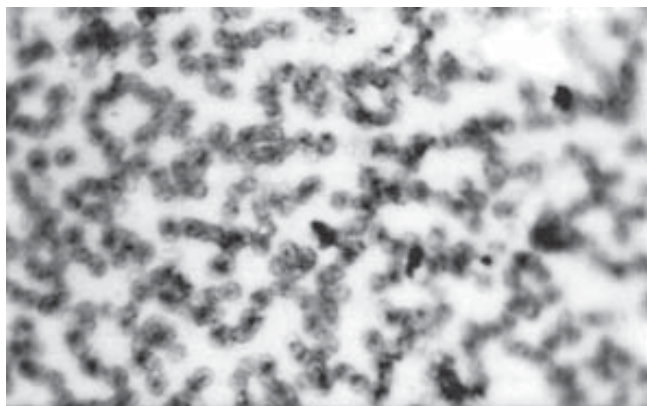


Рис. 2. Мазок периферичної крові пацієнтки з доброякісною пухлиною яєчника. Помірний вміст катехоламінів. Забарвлення за Коломійцем. Зб. 10×20

— більше 10 гранул — дуже високий вміст катехоламінів.

Слід зазначити, що при підрахуванні звертали увагу тільки на великі гранули срібла, після чого знаходили середнє арифметичне значення кількості гранул в еритроциті.

Статистична обробка експериментальних даних проводилася з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Обчислення результатів здійснювали на EOM Pentium-IV 800.

### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з морфологічною характеристикою, розподіл пацієнток у I групі був таким (рис. 3): у 3 (15,0 %) пацієнток була виявлена ендометріома яєчника, у 2 (10,0 %) хворих — дермоїдна кіста; муцинозна й серозна цистаденоми — у 7 (35,0 %) і 8 (40,0 %) жінок відповідно.

Відповідно до стадії захворювання розподіл хворих II групи був таким (рис. 4).

З-поміж пацієнток із гістологічно верифікованим РЯ 14 (70,0 %) хворих мали III (A-C) стадію захворювання, 4 (20,0 %) жінки — IC стадію, 2 (10,0 %) пацієнтки — II (A-C) стадію захворювання відповідно до класифікації TNM.

Отримані результати дослідження рівнів катехоламінів довели, що у групі пацієнток із доброякісними новоутвореннями

яєчників сумарний вміст катехоламінів становив  $(2,57 \pm 0,41)$  гранули/еритроцит. Водночас у групі практично здорових жінок аналогічний показник дорівнював  $(2,10 \pm 0,45)$  гранули/еритроцит. Оскільки розбіжності концентрації сумарних катехоламінів у I і III групах статистично не вірогідні, але значущі, можна говорити лише про тенденції росту вмісту катехоламінів у хворих із доброякісною пухлинною патологією яєчників порівняно з практично здоровими жінками аналогічної вікової групи.

У пацієнток із гістологічно верифікованою аденокарциномою

яєчників було зареєстровано підвищення кількості сумарних катехоламінів до  $(3,05 \pm 0,02)$  гранули/еритроцит, що вірогідно вище аналогічних показників у практично здорових жінок і у хворих із доброякісними пухлинами яєчників. Отже, розвиток злоякісних новоутворень яєчників супроводжується ростом вмісту сумарних катехоламінів.

Одержані нами дані свідчать, що розвиток злоякісних новоутворень супроводжується збільшенням вмісту сумарних катехоламінів у еритроцитарному депо. При цьому відзначається вірогідна кореляція рівня катехоламінів зі ступенем диферен-

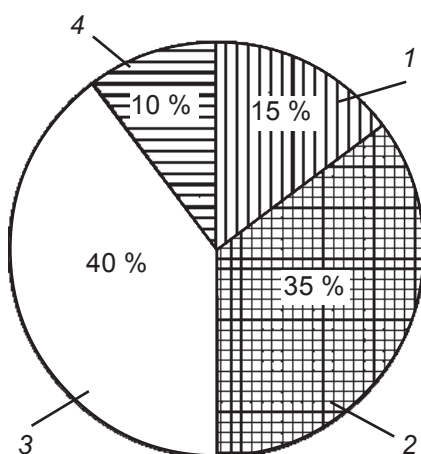


Рис. 3. Розподіл різних варіантів пухлин яєчників у I групі: 1 — ендометріома; 2 — муцинозна цистаденома; 3 — серозна цистаденома; 4 — дермоїдна кіста

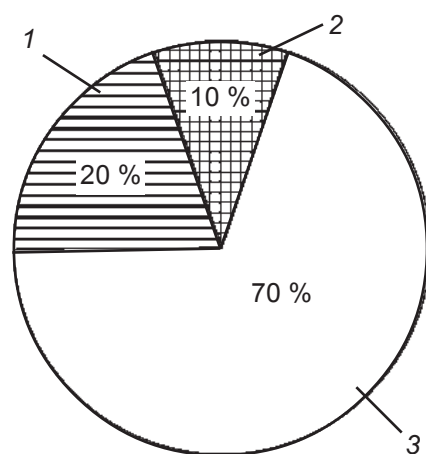


Рис. 4. Розподіл пацієнток II групи відповідно до стадії захворювання: 1 — IC-стадія; 2 — II (A-C) стадія; 3 — III (A-C) стадія



ціювання пухлини (у міру зниження ступеня диференціювання пухлини відзначається збільшення досліджуваного показника).

Беручи до уваги біологічне значення катехоламінів (адреналін, норадреналін) як гормональних регуляторів скорочення судин, інтенсивності гліколізу, а також аеробного гліколізу, можна припустити, що ріст сумарної кількості катехоламінів є компонентом саногенезу як реакції організму на пухлинний ріст. Перш за все, вазоконстрикцію, на нашу думку, слід розглядати як компонент захисту від гематогенного метастазування пухлини. Крім того, стимуляція аеробного гліколізу утруднює життєдіяльність пухлинних клітин, які більше схильні до анаеробного гліколізу.

Як відомо, дизрегуляційні порушення можуть бути первинними, якщо вони виникають внаслідок первинних патологічних змін в апараті регуляції, або вторинними, якщо вони зумовлені первинним патологічним процесом у структурі-мішені, але набувають, внаслідок деяких умов, значення провідного патогенетичного механізму. У цілому, сьогодні вважають, що дизрегуляція — це загальнобіологічна категорія: вона може виникати в усіх живих системах і на всіх структурно-функціональних рівнях складного організму, охоплювати різні процеси, органи й системи. У тяжких випадках, наприклад при онкологічних захворюваннях, дизрегуляційна патологія може набути значення хвороби регуляції. Природа й механізми саногенетичних процесів залежать від патогенетичної структури патологічних процесів, тобто від того, які органи й системи охоплені патологічним процесом. Вважається, що саногенез індукується патогенезом і починається з моменту впливу патологічного фактора на організм. У нормальних умовах саногенетичні процеси не проявляються, їхню роль викону-

ють захисні адаптаційні механізми. Якщо ж останні виявляються недостатніми, виникає патологічний процес, що активує первісно закладені, але не активні саногенетичні процеси, індукує виникнення нових саногенетичних механізмів відповідно до особливостей патологічного процесу, який розвивається. Так само як і патологічний процес, саногенетичні механізми можуть бути локальними й загальними. Щодо пухлинної патології яєчників, ми вважаємо більш цікавими для дослідження місцеві саногенетичні механізми, що діють у тканині яєчників при виникненні й розвитку в ньому пухлинної патології. Відповідно до загальноприйнятої думки, сьогодні загальним недоліком багатьох досліджень є те, що вони визначають кількісну сторону змін (підвищення або зниження вмісту тих чи інших біологічно активних речовин, кількості рецепторів, рівня гормонів), але не визначають біологічного значення цих показників. Аналіз будь-якого процесу, особливо пухлинного, у плані дизрегуляційної патології потребує розуміння біологічної значущості виявлених змін: патогенетичні вони чи саногенетичні. Багато хто з експериментаторів і клініцистів мають справу, власне кажучи, з дизрегуляційною патологією, іноді навіть не підозрюючи про це. Між тим знання дизрегуляційних механізмів і розуміння їх біологічного значення забезпечують правильний підхід до вивчення патологічних процесів і розробки їх патогенетичної терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2002. — 542 с.
2. Вишневецкая Е. Е. Справочник по онкогинекологии / Е. Е. Вишневецкая. — Мн. : Беларусь, 1994. — 432 с.
3. Дизрегуляционная патология / под ред. Г. Н. Крыжановского. — М. : Медицина, 2002. — 632 с.
4. Запорожан В. Н. Акушерство и гинекология. В 2-х кн. / В. Н. Запорожан. — К. : Здоров'я, 2001. — 820 с.

5. Запорожан В. М. Акушерство та гінекологія / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. — К. : Здоров'я, 1996. — 240 с.

6. Запорожан В. М. Гінекологічна патологія : атлас : навч. посібник / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 308 с.

7. Клиническая онкогинекология : рук. для врачей / под ред. В. П. Козаченко. — М. : Медицина, 2005. — 376 с.

8. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів / М. Ю. Коломієць, М. В. Шаплавський, Г. І. Мардар, Т. Я. Чурсина. — Чернівці : БДМА, 1997. — 236 с.

9. Трапезников Н. Н. Онкология / Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн. — М. : Медицина, 2002. — 400 с.

10. Хансон К. П. Молекулярная генетика рака яичников / К. П. Хансон, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2000. — № 4. — С. 3-6.

11. Bewtra C. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study / C. Bewtra, P. Watson, T. Conwas // International Journal of Gynecological Pathology. — 1998. — Vol. 11. — P.180-187.

12. Черенков В. Г. Клиническая онкология / В. Г. Черенков. — М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. — 384 с.

13. Boyd J. Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics and clinical implication / J. Boyd. — ASCO Educational book, 2000. — P. 531-540.

14. Takahashi H. Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinoma / H. Takahashi, H. C. Chiw, C. A. Bando // Cancer Research. — 2000. — Vol. 56. — P. 2738-2741.





В. М. Дудник, І. І. Андрікевич

# ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ПРИ ГОСТРИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

## Вступ

Проблема гострих бронхолегеневих захворювань у дітей грудного віку залишається надзвичайно актуальною в педіатрії. Це пов'язано з високим рівнем захворюваності та летальності, особливо серед дітей грудного віку.

Сьогодні головною складовою частиною етіологічного лікування гострих захворювань бронхолегеневої системи є антибіотикотерапія. При цьому найчастіше у педіатрії використовують антибіотики пеніцилінового ряду, макроліди, цефалоспори, аміноглікозиди. Вітчизняні та зарубіжні літературні джерела вказують на те, що масове, тривале, часто безконтрольне застосування антибіотиків у лікуванні дітей першого року життя призводить до порушення екологічної рівноваги у кишечнику, зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок і пригнічує захисні механізми організму [2; 4; 5; 9].

Безліч літературних джерел вказують на велике значення мікробіоценозу кишечника для здоров'я дитини [1; 3; 7; 8]. Нормальна мікрофлора кишечника бере участь у формуванні аліментарної, вітамінної, пробіотичної забезпеченості організму дитини, підтримує імунний гомеостаз, регулює моторно-евакуаторну функцію кишечника, здійснює антагоністичний вплив на патогенну й умовно-патогенну мікрофлору [4].

Більшість антибіотиків, які застосовуються з лікувальною метою, порушують створені у

процесі еволюції асоціативні відношення між кишковими мікроорганізмами [3]. Ступінь дисбіотичних змін при цьому значною мірою залежить від властивостей застосованих препаратів. Сьогодні контроль за складом мікрофлори кишечника при антибактеріальній терапії та розробка методів корекції виявлених порушень є важливим етапом лікування гострих захворювань бронхолегеневої системи.

У педіатрії дисбаланс мікрофлори кишечника у дітей трапляється дуже часто і залишається важливою, складною і до кінця не вирішеною проблемою. Існуючі нині схеми лікування дисбіозу кишечника з використанням різних за дією та спрямованістю пробіотиків, харчових добавок, кисломолочних продуктів іноді не завжди ефективні [1; 3; 6]. У клінічну практику дуже широко почали впроваджуватися пробіотики — препарати з живих клітин мікроорганізмів, які покращують автомікрофлору людини. На світовому ринку представлений широкий спектр пробіотичних препаратів. Проте, не зважаючи на великий асортимент даних препаратів, у практичного лікаря залишається багато питань щодо уніфікованого підходу до вибору пробіотичного препарату для корекції порушень мікробіоценозу.

**Мета** роботи — вивчення впливу антибіотикотерапії на стан мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт.

## Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження нами обстежено 140 дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт. Усі діти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні дітей раннього віку на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні упродовж 2006–2008 рр., вони утворили основну групу дослідження. У дослідження залучалися діти грудного віку, які напередодні надходження до стаціонару отримували антибактеріальну терапію без профілактичного призначення пробіотиків. Основна група дітей була розподілена на підгрупи залежно від фармакологічної групи антибіотиків, які отримували діти напередодні надходження у відділення дітей раннього віку ВОДКЛ. Контрольну групу утворили 30 практично здорових дітей.

Діагноз гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту встановлювали згідно з Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. № 18.

При проведенні дослідження оцінювали клінічні синдроми, загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження сироватки крові. Визначали якісні та кількісні показники мікрофлори товстої кишки. Оцінку цих показників проводили згідно з класифікацією дисбактеріозів за І. Б. Куваєвою і К. С. Ладодо (2001).



Стан мікробіоценозу товстої кишки в обстежених дітей визначали за результатами мікробіологічного дослідження вмісту кишечника за методикою Р. В. Епштейн-Літвака. Кількісний підрахунок усіх видів мікроорганізмів визначали в розведеннях 1 г випорожнень. Для цього готували кілька розведень від  $10^2$  до  $10^{11}$  і висівали на різні середовища: Ендо, Плоскирева, Сабуро, Блаурока, кров'яний агар. Для оцінки дисбалансу між представниками анаеробної та аеробної флори облигатної ланки кишкової мікрофлори визначали індекс стабільності мікрофлори (ICM) за Г. Б. Матейко (2000).

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

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу клінічної картини порушення мікробіоценозу товстої кишки показали відсутність вірогідної різниці між частотою диспептичного, больового та дерматоінтестинального синдромів у дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, при надходженні до стаціонару. Так, диспептичний синдром спостерігався у 91,3 % хворих на гостру пневмонію та 96,7 % дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт. У обох групах дослідження з однаковою частотою траплявся больовий синдром, відповідно у 69 (86,3 %) дітей першої групи та у 49 (81,7 %) дітей другої групи. Дерматоінтестинальний синдром проявлявся алергічним висипом на шкірі та відмічався у 29 (36,3 %) дітей першої групи дослідження та у 21 (35,0 %) дитини другої групи.

Отримані результати мікробіологічного дослідження випорожнень вказують на те, що в

усіх дітей, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, на фоні антибіотикотерапії спостерігаються дисбіотичні порушення товстої кишки (таблиця). Зокрема, відмічено вірогідне зниження кількості представників облигатної мікрофлори товстої кишки, порівняно із контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Рівень біфідобактерій вірогідно знижувався —  $(4,81 \pm 0,42)$  lg КУО/г та  $(4,68 \pm 0,46)$  lg КУО/г відповідно в обох групах дослідження порівняно з контрольною групою. Також було відмічено вірогідне зниження лактобактерій у дітей обох груп дослідження: відповідно  $(3,01 \pm 0,32)$  lg КУО/г та  $(2,78 \pm 0,33)$  lg КУО/г порівняно з дітьми контрольною групою. На фоні вірогідного зменшення типової кишкової палички у дітей, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, відзначалося зростання кількості гемолізуючої кишкової палички —  $(6,25 \pm 0,74)$  lg КУО/г у першій групі та  $(2,17 \pm 0,54)$  lg КУО/г у

другій групі дослідження. Крім того, спостерігалось вірогідне підвищення кількості ентерококів у основних групах дослідження порівняно з показниками у дітей контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

При вивченні стану мікрофлори товстої кишки у дітей основної групи дослідження було виявлено не лише дисбаланс нормальної мікрофлори, але й зростання умовно-патогенної мікрофлори у товстій кишці. Так, було виділено у збільшених концентраціях золотистий стафілокок (36,9 %), гриби роду *Candida* (48,6 %), клібсієли (15,7 %), протей (12,9 %) і цитробактер (10,0 %) у товстій кишці основних груп дослідження.

З метою удосконалення оцінки стану кишкового мікробіоценозу у дітей, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, нами використовувався ICM. Отримані результати показників ICM у дітей грудного віку, хворих на гостру

Таблиця

Стан мікрофлори товстої кишки у дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, порівняно із контрольною групою,  $M \pm m$

Мікроорганізми	Показники мікрофлори товстої кишки в групах дітей					
	Контрольна, n=30		Перша, n=80		Друга група, n=60	
	n	lg КУО/г	n	lg КУО/г	n	lg КУО/г
Біфідобактерії	30	10,70±0,10	80	4,81±0,42*	60	4,68±0,46*
Лактобактерії	30	7,73±0,12	80	3,01±0,32*	60	2,78±0,33*
Кишкова паличка типова	30	6,61±0,16	80	6,06±0,23	60	4,76±0,34**
Гемолітична кишкова паличка	—	—	12	6,25±0,74	35	2,17±0,54#
Золотистий стафілокок	—	—	31	4,74±0,31	21	6,15±0,42#
Ентерокок	8	2,75±0,25	20	5,06±0,54*	12	4,73±0,59*
Гриби роду <i>Candida</i>	7	2,29±0,18	39	4,68±0,26*	29	5,26±0,34*
Клібсієла	—	—	9	6,52±0,49	12	7,03±0,52
Протей	—	—	6	7,78±0,27	11	6,24±0,50#
Цитробактер	—	—	8	7,36±0,56	6	6,55±0,47

Примітка. \* — вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою; # — вірогідні відмінності другої групи порівняно з першою.



пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, вказують на розвиток дисбіотичних порушень товстої кишки в обох групах дослідження.

Оскільки найчастішою причиною розвитку дисбіозу товстої кишки у дітей грудного віку, які хворіли на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, є антибіотикотерапія, то в подальшому вивчалися клінічні прояви порушеного мікробіоценозу товстої кишки залежно від фармакологічної групи антибіотикотерапії.

Так, нами встановлено, що диспептичний і больовий синдроми спостерігалися в усіх хворих (100 %), які лікувалися з приводу основного захворювання цефалоспорином 3-го покоління, аміноглікозидами та комбінацією цефалоспоринів і аміноглікозидів, що вірогідно відрізнялося від показників частоти виявлення даних синдромів у підгрупах дослідження, які отримували пеніциліни (відповідно 85,0 і 65,0 %), макроліди (відповідно 87,5 і 62,5 %) та цефалоспорином 1-го покоління (відповідно 81,3 і 75,0 %;  $P < 0,05$ ).

Дерматоінтестинальний синдром із вірогідно більшою частотою діагностувався у дітей, які лікувалися макролідами (56,2 %) і цефалоспорином 1-го покоління (56,2 %), порівняно з дітьми, яким проведена комбінована антибіотикотерапія (18,8 %;  $P < 0,05$ ).

У подальшому були проаналізовані результати мікробіологічного дослідження випорожнень у обстежених дітей з урахуванням отриманих антибіотиків або їх комбінацій (рисунок). Виявлено, що рівень біфідобактерій був вірогідно нижчий у дітей, які отримали цефалоспорином 3-го покоління ( $(3,77 \pm 0,59)$  Ig КУО/г) та комбінацію цефалоспоринів і аміноглікозидів ( $(2,94 \pm 0,87)$  Ig КУО/г), порівняно з підгрупами дітей, у яких етіологічне лікування основного захворювання проводилося пеніцилінами ( $(6,05 \pm$

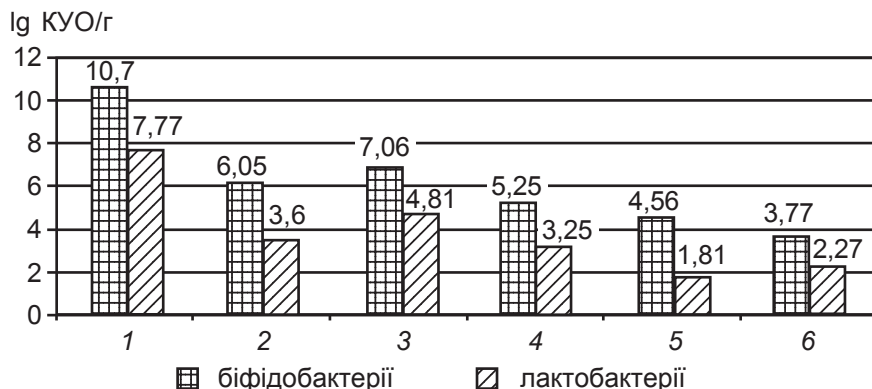


Рисунок. Стан облигатної мікрофлори в товстій кишці обстежених дітей залежно від фармакологічної групи антибіотикотерапії: 1 — контроль; 2 — пеніциліни; 3 — макроліди; 4 — цефалоспорином 1-го покоління; 5 — цефалоспорином 2-го покоління; 6 — цефалоспорином 3-го покоління

$\pm 0,67$ ) Ig КУО/г) і макролідами ( $(7,06 \pm 0,76)$  Ig КУО/г,  $P < 0,05$ ).

При вивченні кількості лактобактерій у товстій кишці відмічалася вірогідне зниження її рівня у дітей, які отримали цефалоспорином 2-го ( $(1,81 \pm 0,57)$  Ig КУО/г) та 3-го покоління ( $(2,27 \pm 0,43)$  Ig КУО/г), комбіновану антибіотикотерапію ( $(1,50 \pm 0,49)$  Ig КУО/г), порівняно з підгрупами, які проліковані пеніцилінами ( $(3,60 \pm 0,55)$  Ig КУО/г), макролідами ( $(4,81 \pm 0,61)$  Ig КУО/г) і аміноглікозидами ( $(3,94 \pm 0,76)$  Ig КУО/г,  $P < 0,05$ ).

Аналіз рівня умовно-патогенної мікрофлори у різних підгрупах не виявив вірогідної різниці в залежності від антибактеріальної терапії ( $P > 0,05$ ). Лише у дітей, які отримували цефалоспорином 3-го покоління, кількість цитробактеру була вірогідно вищою ( $(8,33 \pm 0,33)$  Ig КУО/г), ніж у підгрупі обстежених, які лікувалися комбінованою антибіотикотерапією ( $(5,10 \pm 0,10)$  Ig КУО/г,  $P < 0,05$ ).

### Висновки

1. У дітей грудного віку, які отримували антибіотикотерапію з приводу гострих бронхолегеневих захворювань, відмічалася клінічні та мікробіологічні зміни біоценозу товстої кишки. Аналіз отриманих результатів виявив, що на фоні лікування такими антибіотиками, як цефалоспорином 3-го покоління,

аміноглікозидами та комбінації цефалоспоринів і аміноглікозидів, може розвинутися виражена клінічна картина порушення мікробіоценозу товстої кишки. При цьому пеніциліни, макроліди та цефалоспорином 1–2-го покоління меншою мірою впливають на клінічні прояви порушення мікробіоценозу товстої кишки.

2. Встановлено, що антибіотичні групи цефалоспоринів 3-го покоління, аміноглікозидів і комбінована антибактеріальна терапія, які використовувались у лікуванні гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту, більшою мірою пригнічують рівень нормальної мікрофлори товстої кишки порівняно з антибіотиками груп макролідів, пеніцилінів і цефалоспоринів 1–2-го покоління.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гордиенко С. Ученые расставили точки над «і» в растущем ряду пробиотиков: наивысшей оценки специалистов удостоен мультипробиотик «Симбитер» / С. Гордиенко // Здоровье женщины. — 2006. — № 2. — С. 197-198.
2. Маянский А. Н. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему / А. Н. Маянский // Новые медицинские технологии. — 2002. — № 2. — С. 28-30.
3. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В. В. Бережной, С. А. Крамарев, Е. Е. Шунько [и др.] // Здоровье женщины. — 2004. — № 1. — С. 134-138.





4. *Микроеккологічні порушення у дітей і сучасні можливості підвищення ефективності їх корекції* / В. В. Бережної, С. А. Крамарев, В. Ю. Мартынюк [и др.] // *Здоровье женщины*. — 2002. — № 4. — С. 79-92.

5. *Самсыгина Г. А. Особенности становления кишечника и кишечный дисбактериоз* / Г. А. Самсыгина // *Лечащий врач*. — 2003. — № 5. — С. 52-57.

6. *Крамарев С. А. Эффективность мультипробиотика «Симбитер» и кислоломолочного продукта «Симбивит» при кишечных инфекциях у детей* / С. А. Крамарев, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Здоровье женщины*. — 2003. — № 3. — С. 129-132.

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

8. *Янковский Д. С. Бифидобактерии и лактобациллы как оптимальная основа современных пробиотиков* / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Современная педиатрия*. — 2006. — № 3. — С. 184-192.

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

УДК 616.72.-002.-77:616.329.]-008.9:546.172.6

А. А. Заздравнов

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, УСКЛАДНЕНИЙ УРАЖЕННЯМ СТРАВОХОДУ

Харківський національний медичний університет

Ревматоїдний артрит (РА) — хронічне системне захворювання сполучної тканини з ураженням суглобів у вигляді симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту та різноманітними вісцеральними проявами, розвиток яких досить часто визначає тяжкість і несприятливий прогноз захворювання.

У комплексі вісцеральних позасуглобових ускладнень РА одне із чільних місць належить ураженню травного тракту. Його патологія може бути як безпосереднім результатом захворювання, так і наслідком агресивної терапії, що застосовується при його лікуванні. Переважна більшість досліджень у даному напрямку присвячена патології гастродуоденальної зони, значно менша увага приділяється ураженню кишечника. Про зміни стравоходу у хворих на РА існують лише поодинокі повідомлення.

Системність і політопічність вісцеральних уражень при РА передбачає наявність універсальних механізмів реалізації патологічного процесу за участі мультифункціональних полі-

потентних медіаторів. Сьогодні виявлено значну кількість подібних речовин — фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіни 1, 6, 8, 11 тощо. До таких медіаторів належить й оксид азоту (NO), який бере участь майже в усіх функціях організму [4]. Він регулює тонус судин і гладких м'язів внутрішніх органів, больову рецепцію та систему імунітету; йому притаманна антитромбоцитарна й антиагрегантна дія [7]. Це унікальний медіатор міжклітинної взаємодії, що бере участь у підтримці гомеостатичних параметрів цілісного організму [1].

Для РА характерним є розбалансування системи NO, яке супроводжується збільшенням вмісту нітрат-аніона й активності NO-синтази в крові [5]. Деякі дослідники вказують на значне підвищення вмісту нітратів і нітритів (продуктів метаболізму NO) у сироватці крові хворих на РА порівняно з пацієнтами із остеоартрозом [9].

Відомо, що NO — один із найважливіших медіаторів системи травлення. Його роль в регуляції моторики травного трак-

ту пов'язана з наявністю NO-синтази у нейронах, що іннервують органи системи травлення. Стимуляція нейронів супроводжується збільшенням синтезу NO, який проникає у м'язовий шар і активує продукцію цГМФ, що призводить до розслаблення стравоходу, шлунка та кишечника [6].

Розробка питань регуляції моторики стравоходу — надзвичайно актуальна проблема гастроентерології в умовах «тихої епідемії» гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). І тут NO відіграє досить важливу роль. Поперечно-смугасті м'язи верхньої частини стравоходу іннервуються холінергічними, а гладкі м'язи його нижньої частини (власне ділянка нижнього стравохідного сфінктера) — ніттергічними нейронами [7]. У разі дефіциту NO виникає патологічний спазм стравоходу [12].

**Мета роботи:** дослідити зміни метаболізму NO у хворих на РА із супровідним ураженням стравоходу і виявити залежність між рівнем метаболітів NO у сироватці крові й сечі та харак-



тером ураження слизової оболонки стравоходу.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 62 хворих на РА (49 жінок і 13 чоловіків) із супровідним ураженням стравоходу з тривалістю РА від 4 до 15 років (у середньому —  $(10,0 \pm 2,3)$  року). На фоні базисної терапії (48 пацієнтів — метотрексат, 14 — інші базисні препарати) усі хворі приймали нестероїдні протизапальні препарати: диклофенак, моваліс, німесулід, целекоксиб. Отримані результати порівнювали з аналогічними у 29 пацієнтів із РА без ознак ураження стравоходу. Обидві групи були репрезентативні між собою за основними ознаками (стать, вік, тривалість РА, характер терапії тощо).

Діагноз ГЕРХ встановлювали на основі критеріїв Монреальського консенсусу (2006) — проводили анкетування пацієнтів із подальшим проведенням ендоскопічного дослідження (ендоскоп "Olympus").

Для вивчення метаболізму оксиду азоту в усіх обстежених хворих методом спектрофотометрії вивчали концентрацію нітритів (стабільний метаболіт NO) у сироватці крові та в сечі за допомогою реактиву Гріса з попереднім осадженням білків [10], використовуючи як стандарт нітрит натрію. У обстежених осіб метаболізм NO вивчали шляхом паралельного дослідження вмісту нітритів у сироватці крові та їх добової екскреції з сечею. Це зумовлено тим фактом, що через дифузю нітритів із судинного русла в тканини показники концентрації цих аніонів у крові не завжди точно відбивають їхню присутність в організмі [3]. Нітрити виводяться з організму переважно з сечею (95 %) [11]. Таким чином, величина ниркової екскреції нітритів є показником загальної кількості NO, синтезованого в організмі [2].

Результати аналізів порівнювалися з аналогічними показ-

никами, отриманими при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі (контрольна група). Вірогідність розбіжностей оцінювалася за  $t$ -критерієм Стьюдента. У дослідження не включалися пацієнти, які мали тяжку супровідну патологію внутрішніх органів із функціональною недостатністю, захворюванням нирок і патологією стравоходу, що виникла до встановлення діагнозу РА.

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні вмісту метаболітів NO в обох групах обстежених хворих на РА відзначалося вірогідне підвищення вмісту нітритів у сироватці крові й об'єму добової екскреції нітритів із сечею порівняно з аналогічними показниками практично здорових осіб (табл. 1).

Попри те, що вміст нітритів у пацієнтів основної групи перевищував такий у групі порів-

няння, ці відмінності не були вірогідними ( $P > 0,05$ ).

На другому етапі дослідження було оцінено результати ендоскопічного обстеження хворих на РА з супровідним ураженням стравоходу. Візуалізація слизової оболонки стравоходу дала змогу розподілити пацієнтів на дві підгрупи. До підгрупи А увійшло 42 пацієнти з ендоскопічно негативною ГЕРХ, у яких при ендоскопії не було виявлено змін слизової оболонки стравоходу. Підгрупа Б — 20 хворих з ендоскопічно позитивним ураженням стравоходу, серед них 15 осіб — із запальною гіперемією слизової оболонки стравоходу, 5 — з ерозивними ушкодженнями. Результати дослідження вмісту нітритів у групах хворих на РА подано в табл. 2.

Отже, виявлена на першому етапі дослідження тенденція до збільшення вмісту нітритів у сироватці крові у пацієнтів із

Таблиця 1

Вміст нітритів у сироватці крові та сечі обстежених осіб,  $M \pm m$

Досліджувані показники	Контрольна група, n=20	Хворі на РА, n=29	Хворі на РА та ГЕРХ, n=62
Нітрити сироватки крові, мкмоль/л	$5,30 \pm 0,26$	$7,90 \pm 0,45^*$	$8,90 \pm 0,55^*$
Добова екскреція нітритів із сечею, мкмоль	$107,5 \pm 11,1$	$187,9 \pm 17,2^*$	$217,6 \pm 19,4^*$

Примітка. \* — відмінності вірогідні порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

Вміст нітритів у сироватці крові та сечі хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням стану слизової оболонки стравоходу,  $M \pm m$

Досліджувані показники	Хворі на ревматоїдний артрит		
	Без ураження стравоходу, n=29	З ендоскопічно негативною ГЕРХ, n=42	З ендоскопічно позитивною ГЕРХ, n=20
Нітрити сироватки крові, мкмоль/л	$7,90 \pm 0,45$	$8,30 \pm 0,39$	$10,20 \pm 0,58^*$
Добова екскреція нітритів з сечею, мкмоль	$187,9 \pm 17,2$	$205,5 \pm 16,7$	$243,0 \pm 20,8^*$

Примітка. \* — відмінності вірогідні порівняно з аналогічними показниками хворих на РА без ураження стравоходу ( $P < 0,05$ ).



РА та супровідним ураженням стравоходу порівняно з хворими на неускладнений РА була підтверджена в подальшому. Так, на другому етапі дослідження виявлено вірогідні відмінності між вмістом нітритів у хворих на РА із супровідною ендоскопічно позитивною ГЕРХ порівняно з хворими на РА. Дані результати були підкріплені вірогідно більш високою добовою екскрецією нітритів з сечею у пацієнтів із візуальними змінами слизової оболонки стравоходу. Вірогідних змін у вмісті нітритів у сироватці крові та в їх екскреції з сечею, залежних від характеру терапії, виявлено не було.

Таким чином, патологічні зміни з боку стравоходу у хворих на РА супроводжуються дисметаболічними розладами в системі оксиду азоту. Гіперпродукція NO, наявна при РА, сприяє нагромадженню даного медіатора в організмі. З одного боку, NO безпосередньо знижує тонус нижнього стравохідного сфінктера, що є підґрунтям до виникнення (прогресування) гастроєзофагеального рефлюксу. Водночас спостерігається стійке розслаблення м'язового апарату стравоходу під впливом надлишку NO, що також може негативно впливати і на фізіологічну пропульсивну езофагеальну перистальтику. З другого боку, збільшення концентрації NO призводить до продукування надзвичайно потужних прооксидантів — пероксинітрит-аніона та пероксинітритної кислоти, які викликають утворення агресивного гідроксил-радикала. Необмежене продукування токсичних кисневих і азотних вільних радикалів призводить до оксидантного вибуху — пероксидації ліпідів клітинних мембран, що проявляється збільшенням судинної проникності та розвитком запального набряку [7; 8]. Отже, при РА відбувається формування патологічного процесу, при якому NO-зумовлені порушення езофагеальної моторики

поглиблюються цитотоксичним впливом NO на молекулярно-клітинному рівні. Виявлення надлишкового вмісту кінцевих метаболітів NO у сироватці крові (показник на певний момент часу) підтверджено підвищеною добовою екскрецією нітритів з сечею (інтегрований показник за певний інтервал часу), що свідчить про стабільність і тривалість метаболічних розладів у хворих на РА із супровідною ГЕРХ.

### Висновки

У хворих на ревматоїдний артрит виявлені відмінності у рівні нітритів (метаболітів NO в організмі) у сироватці крові та сечі, які досягають свого максимуму в пацієнтів з ендоскопічно позитивною ГЕРХ на фоні РА. Такі зміни свідчать про наявність метаболічного дисбалансу між утворенням та утилізацією NO при РА, що призводить до дисфункції нижнього стравохідного сфінктера як мішені медіаторної дії NO та до ушкоджень слизової оболонки стравоходу як зони впливу цитотоксичної дії NO.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ванін А. Ф. Оксид азоту в біомедицинських дослідженнях / А. Ф. Ванін // Вестник Российской АМН. — 2000. — № 4. — С. 3-5.
2. Виноградов Н. А. Изменение синтеза оксид азота, содержания адренкортикотропного гормона и кортизола в крови при вирусном гепатите В / Н. А. Виноградов // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 11. — С. 47-51.
3. Оксид азоту як чинник, що визначає фізико-хімічний стан крові у хворих на системну склеродермію / М. В. Єрмолаєва, Т. Б. Бевзенко, Т. В. Звягіна, О. В. Синяченко // Український терапевтичний журнал. — 2006. — № 1. — С. 24-27.
4. Монооксид азоту в механізмах стійкості серцево-судинних функцій при емоціональному стресі / С. І. Каштанов, М. А. Звягинцева, І. Л. Кошарська [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2000. — № 4. — С. 21-25.
5. Коваленко В. Н. Ультраструктура тромбоцитів і дисфункція NO-системи у хворих ревматоїдним артритом / В. Н. Коваленко, А. С. Гав-

рик, Н. М. Гулая // Український медичний часопис. — 2001. — № 3. — С. 129-132.

6. Малышев И. Ю. Введение в биохимию оксида азота: роль оксида азота в регуляции основных систем организма / И. Ю. Малышев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1997. — Т. 7, № 1. — С. 23-26.

7. Синяченко О. В. Оксид азота в терапевтической практике / О. В. Синяченко, Т. В. Звягина. — Донецк : ООО «Юго-Восток, ЛТД», 2001. — 258 с.

8. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelium injury from nitric oxide and superoxide / J. S. Beckmann, T. W. Beckmann, J. Chen [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 1620-1624.

9. Serum nitrate and nitrite levels in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis / Y. Ersoy, E. Ozerol, O. Baysal [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 76-78.

10. Analysis of nitrate, nitrite and [<sup>15</sup>N]Nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // Analyt. Biochem. — 1982. — Vol. 126. — P. 131-138.

11. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — Vol. 1411. — P. 283-279.

12. Konturek S. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. Konturek, P. Konturek // Digestion. — 1995. — Vol. 56. — P. 1-13.





В. М. Запорожан, О. В. Михайленко

# ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ ДО ЕНДОМЕТРІОЗУ: ВІД ТЕОРЕТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ДО ПРАКТИЧНОГО ГЕНЕТИЧНОГО МОНІТОРИНГУ

Одеський державний медичний університет

Ендоменріоз є однією з найбільш загадкових і невирішених проблем у сучасній гінекології і водночас одним із найпоширеніших захворювань репродуктивної системи у жінок. За даними літератури, у розвинутих країнах Європи і Північної Америки ендометріоз за частотою посідає 3-тє місце в структурі гінекологічних захворювань після запальних захворювань жіночих геніталій і міоми матки, вражаючи майже 10 % жінок білої раси [1–5]. В Україні на ендометріоз страждає від 7 до 50 % жінок фертильного віку [6].

Відповідно до сучасних уявлень, ендометріоз — це дисгормональне, імунозалежне і генетично зумовлене захворювання, що характеризується доброякісним розростанням тканини, подібної за морфологічною будовою і функцією до ендометрія, але яке знаходиться за межами порожнини матки [5].

Основним патоморфологічним субстратом хвороби є інвазія і пухлиноподібні розростання ендометрія поза порожниною матки, що спричинює тяжкі кровотечі (30,2 %), виражений больовий синдром (79,1 %) і безплідність (74,0 %) [1–10]. Втім, незважаючи на великий інтерес дослідників до проблеми ендометріозу, донині наукове питання про етіопатогенез цього захворювання залишається відкритим. Жодна з існуючих теорій виникнення ендометріозу не має абсолютних переваг перед альтернативними теоріями. Це стосується метапластичної теорії — виникнення метаплазії епітелію очеревини (Meyer, 1919); дизонтогене-

тичної теорії порушення ембріогенезу з аномальними залишками в очеревині мюллерової (парамезонефральної) протоки; імплантаційної теорії, що ґрунтується на гіпотезі про ретроградну течію менструальної крові та дисемінацію ендометріальної тканини (Simpson, 1921); дизонтогенетичної теорії К. Kossman, яка пов'язує сполучення ендометріальних гетеротопій із природженими аномаліями ставевого апарату; теорії транслокації ендометрія з порожнини матки на очеревину, міометрій та інші органи під час хірургічних втручань (кесарів розтин, міомектомія); теорії порушень гормональної регуляції в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі у вигляді недостатності лютеїнової фази, гіперпролактинемії, порушень експресії рецепторів стероїдних гормонів, імунної теорії виникнення ендометріозу тощо [1; 3; 5].

Останнім часом з'явилися роботи на користь того, що ендометріоз є генетично детермінованою патологією [2; 4; 7–25].

Зважаючи на значну поширеність ендометріозу в жіночій популяції, високу частоту безплідності та суттєві соціально-економічні втрати, пов'язані із тривалою непрацездатністю хворих, надзвичайної актуальності набуває розробка ефективних заходів індивідуальної профілактики і прогнозування його виникнення. На сучасному етапі найперспективнішим уявляється використання технологій генетичної медицини, які виводять профілактичні технології на якісно новий рівень і дозволяють перейти до персо-

налізованих програм предиктивного моніторингу і комплексної профілактики [9].

**Мета** дослідження — оцінка основних тенденцій у дослідженні проблеми генетичної схильності до ендометріозу протягом останніх років.

## Матеріали та методи дослідження

Бібліографічний пошук і бібліометричні дослідження проведено в інформаційному масиві з ретроспективою в 20 років. Основні джерела інформації — відкриті спеціалізовані бібліографічні бази EMBASE, Direct Science, Ovid, PubMed, OMIM. Пошук проводився за ключовими словами «ендометріоз», «генетична схильність».

## Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження вказують на можливу участь у генетичній детермінації виникнення ендометріозу кількох різних генів, кожний з яких відіграє певну роль. Порівняно з населенням у цілому, у близьких родичів хворих на ендометріоз ризик розвитку цього захворювання збільшується на 5–8 %. Ще більший ризик спостерігається у гомозиготних близнюків [14; 22; 24].

Вперше гіпотезу про генетичну схильність до виникнення ендометріозу було висловлено С. Frey [14]. При проведенні досліджень у родичок I ступеня (сисби, донька-мати) хворих на ендометріоз захворювання виявлялося у 6,9 % випадків, у родичок II ступеня — в 2 % випадків. Тоді ж було зробле-



но припущення, що успадкування при сімейному ендометріозі має полігенно мультифакторний характер.

Gogusev et al. проаналізували методом порівнювальної геномної гібридизації 18 зразків ендометріальної тканини, що дозволило їм визначити характерні цитогенетичні ознаки, у тому числі делецію 1p і 22q (у 50 % випадків), делецію 7p (у 22 % випадків). У подальшому автори верифікували ушкодження генетичного апарату на ділянках 1q36, 7p22.1, і 22q12, що дало їм підстави стверджувати, що гени, локалізовані у цих ділянках, відіграють важливу роль у розвитку й прогресуванні ендометріозу [15].

Treloar et al. (2005) провели велике за обсягом дослідження на членах 1176 родин з Австралії та Великої Британії, в яких зустрічалися випадки ендометріозу. За їх даними, відповідальними за спадкову схильність до ендометріозу є ділянки 10q26 (lod score — логарифм співвідношення шансів = 3,09;  $P = 0,047$ ) і 20p13 (lod score = 2,09;  $P = 0,049$ ) [20]. У цій роботі використана кількісна оцінка зчеплення генів, яка дозволяє оцінити вірогідність зв'язку певного гена з досліджуваною патологією за відсутності вичерпної інформації щодо наслідування цих генів у великих популяціях. Значення lod score  $>3,0$  відповідає співвідношенню шансів 1000:1, а lod score  $>2,0$  — співвідношенню 100:1.

Певних успіхів досягли дослідники при вивченні лабораторних моделей ендометріозу. Так, Dinulescu et al. (2005) визначили роль K-gen мутації у мишей з делецією Pten (601728) у виникненні ендометріозу і ендометріоїдної аденокарциноми [11].

Інші дослідники пов'язують ризик виникнення ендометріозу з поліморфізмом генів ендотеліального фактора росту, цитохрому P450 c17-а (CYP17) та рецепторів прогестерону

(PROGINS) [15]. Останніми роками доведено, що алелі генів *GSTM1* і *NAT-2* сприяють виникненню ендометріозу і можуть впливати на ефективність його лікування [2–4, 9, 10, 13, 25].

За даними О. В. Голубевой, аденоміоз асоційований з присутністю в генотипі делецій у генах *CYP19*, *CSTM1*, *CSTT1*. Гетерозиготне носійство алель *del (TCT)* у гені *CYP19* підвищує ризик розвитку аденоміозу в 2,5 рази, а сполучення нульових варіантів у генах *GSTM1*, *GTT1* — в 3,5 рази. Розвиток ендометріом яєчників асоційований з *ins/del* поліморфізмом гена *p53*. Гетерозиготне носійство інсерції в гені *p53* збільшує ризик розвитку ендометріом яєчників утричі, тимчасом як гомозиготне — у 10 разів. За цими ж даними, сполучений генотип *GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0* асоціюється зі збільшенням розвитку аденоміозу в 3,5 рази. Також відзначається збільшення частоти функціонально ослабленого генотипу *CSTM1 0/0 + C8TT1 0/0* при порушеннях менструального циклу (нерегулярний менструальний цикл, гіперполіменорея, перименструальні кров'янисті виділення) у жінок із аденоміозом та ендометріомами яєчників. У пацієнток із ендометріомами яєчників і безплідністю частота делеції гена *GSTM1* в 4 рази перевищує таку у хворих з аденоміозом, а частота нульового генотипу за геном *GSTT1* майже втричі нижча. Для жінок з ендометріомами яєчників характерні високі показники рівня онкомаркера CA-125 —  $(130,31 \pm 87,98)$  од/мл. У жінок із «функціонально ослабленими» генотипами (*GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0*, *Prp72Pro* і *ins/del*) відзначається більш високий середній рівень CA-125 [3].

### Висновки

Таким чином, за останні 10–15 років медицина подолала шлях від суто теоретичних моделей генетичного прогнозу-

вання ризику ендометріозу до практичного застосування технологій генетичної медицини [24]. Молекулярно-генетичний скринінг дозволяє виявляти жінок, схильних до ендометріозу, і прогнозувати тактику його медикаментозної терапії [23–25]. Як маркери чутливості у світі здебільшого використовують нульові алелі генів *GSTM1 GSTT1*, триває пошук нових генетичних маркерів. Втім, до останнього часу подібні дослідження в Україні не проводилися, що утруднює розробку ефективних клінічних алгоритмів прогнозування, діагностики та лікування ендометріозу в жінок. Впровадження цих методів є доцільним для підвищення ефективності прогнозування, діагностики та лікування цього соціально-значущого захворювання, яке суттєво впливає на демографічні перспективи нації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Эндометриозы : рук. для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. — М. : Медицина, 1998. — 320 с.
2. Гериева М. М. Клинико-диагностическая значимость полиморфизма генов глутатион-8-трансферазы при генитальном эндометриозе в казахской популяции : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01. / М. М. Гериева. — Алматы, 2004. — 32 с.
3. Голубева О. В. Клинико-генетический анализ генитального эндометриоза: эндометриомы яичников и аденомиоза : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / О. В. Голубева. — М., 2007. — 24 с.
4. Лобанова О. Т. Генетические и иммунологические аспекты внутреннего эндометриоза : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 / О. Т. Лобанова ; Рос. ун-т дружбы народов. — М., 2003. — 22 с.
5. Баскаков В. П. Эндометриоидная болезнь : монография / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. — СПб. : ООО «Изд-во Н-Л», 2002. — 452 с.
6. Грищенко В. І. Ендометріоз / В. І. Грищенко, М. О. Щербина, Л. В. Потапова // Гінекологія. — Харків : Основа, 2003. — С. 291-307.
7. *Modulating interaction of glutathione-S-transferase polymorphism with*



smoking in endometriosis / M. Aban, D. Ertunc, E. Tok [et al.] // J. Reprod Med. — 2007. — Vol. 52, N 8. — P. 715-721.

8. *Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of the genes encoding the CYP1B1 in Korean women: no association with advanced endometriosis* / Y. J. Choy, S. E. Hur, J. Y. Lee [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. — 2007. — Vol. 24, N 7. — P. 271-277.

9. *Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17alpha (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk* / C. V. De Carvalho, N. C. Nogueira-De-Souza, A. M. Costa [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 23, N1. — P. 29-33.

10. *Di W.* The search for genetic variants predisposing women to endometriosis / W. Di, S. W. Guo // Curr Opin Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 19, N 4. — P. 395-401.

11. *Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer* / D. M. Dinulescu, T. A. Ince, B. J. Quade [et al.] // Nature Med. 2005. — Vol. 11. — P. 63-70.

12. *Endometriosis management: workflow on genomics and proteomics and future biomolecular pharmacotherapy* / A. Tinelli, R. Martignago, D. Vergara [et al.] // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15, N 21. — P. 2099-2107.

13. *Falconer H.* Endometriosis and genetic polymorphisms / H. Falconer, T. D'Hooghe, G. Fried // Obstet Gynecol Surv. — 2007. — Vol. 62, N 9. — P. 616-628.

14. *Frey G. H.* The familial occurrence of endometriosis. Report of five instances and review of literature / G. H. Frey // Am. J. Obstet. Gynec. — 1957. — Vol. 73. — P. 418-421.

15. *The vascular endothelial growth factor +405G>C polymorphism in endometriosis* / D. Gentilini, E. Somigliana, P. Vignano [et al.] // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 23, N 1. — P. 211-215.

16. *Detection of DNA copy number changes in human endometriosis by comparative genomic hybridization* / J. Gogusev, J. Bouquet de Joliniere, L. Telvi [et al.] // Hum. Genet. — 1999. — Vol. 105. — P. 444-451.

17. *Hinson J.* Catamenial pneumothorax in sisters / J. Hinson, K. Brigham, J. Daniell // Chest. — 1981. — Vol. 80. — P. 634-635.

18. *Vascular endothelial growth factor +936 C/T polymorphism is associated with an increased risk of endometriosis in a Japanese population* / Y. Ikuhashi, S. Yoshida, S. Kennedy [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2007. — Vol. 86, N 11. — P. 1352-1358.

19. *Differentially expressed genes in human endometrial endothelial cells derived from eutopic endometrium of patients with endometriosis compared with those from patients without endomet-*

*riosis* / G. Sha, D. Wu, L. Zhang [et al.] // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 3159-3169.

20. *Variants in EMX2 and PTEN do not contribute to risk of endometriosis* / S. A. Treloar, Z. Shao, L. Le [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 13, N 8. — P. 587-594.

21. *Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26* / S. A. Treloar, J. Wicks, D. Nyholt [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 77. — P. 365-376.

22. *Transforming growth factor beta1 gene polymorphism 509C/T in deep infiltrating endometriosis* / K. J. van Kam, A. Romano, G. Dunselman [et al.] // Reprod Sci. — 2007. — Vol. 14, N 4. — P. 367-373.

23. *The search for genes contributing to endometriosis risk* / G. W. Montgomery, D. R. Nyholt, Z. Z. Zhao [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2008. — Vol. 14, N 5. — P. 447-457.

24. *Genetics of endometriosis: current status and prospects* / P. Vignano, E. Somigliana, M. Vignali [et al.] // Front Biosci. — 2007. — Vol. 12. — P. 3247-3255.

25. *Wren J. D.* A system-wide analysis of differentially expressed genes in ectopic and eutopic endometrium / J. D. Wren, Y. Wu, S. W. Guo // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22 (8). — P. 2093-2102.

УДК 612.171.7-053.2:616.12-089-039.76

Р. Й. Лекан

## ВИПАДОК ОДНОЕТАПНОЇ РАДИКАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ АТРЕЗІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ З ДЕФЕКТОМ МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ І ВЕЛИКОЮ АОРТОЛЕГЕНЕВОЮ КОЛАТЕРАЛЬНОЮ АРТЕРІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Атрезія легеневої артерії з дефектом міжшлуночкової перегородки (АЛА-ДМШП) — вроджена вада серця (ВВС) з відсутністю сполучення між правим шлуночком (ПШ) і легеневою артерією (ЛА), аномалією будови легеневого артеріального русла й екстракардіальними джерелами колатерального

легеневого кровообігу, представленими великими аортолегеневими колатеральними артеріями (ВАЛКА), відкритою артеріальною протокою (ВАП) [1–3]. Інтракардіальна будова серця при АЛА-ДМШП дуже подібна до морфології тетради Фалло (ТФ) з наявністю великого, перимембранозного ДМШП.

Дана ВВС характеризується також відсутністю або гіпоплазією окремих анатомічних структур легеневого артеріального русла. У зв'язку з цим, відновлення останніх потребує пластичної реконструкції або протезування з використанням штучних або біологічних матеріалів [3; 4]. Хірургічне лікування АЛА-





ДМШП із гіпоплазією центральних легеневих артерій (ЦЛА) та наявністю ВАЛКА являє собою складну технічну проблему для сучасної хірургії ВВС [2; 4; 5].

**Мета** роботи — репрезентувати перший досвід одноетапної радикальної корекції (РК) АЛА-ДМШП-ВАЛКА у відділенні серцево-судинної хірургії (ССХ) Одеської обласної дитячої клінічної лікарні (ООДКЛ).

### Матеріали та методи дослідження

До відділення ССХ ООДКЛ у червні 2008 р. надійшов хворий П. віком 4 роки 2 міс., масою 13 кг зі скаргами на ціаноз, задишку при фізичному навантаженні та часті респіраторні захворювання. Після фізикального дослідження виявлено систоло-діастолічний шум над прекардіальною ділянкою та в міжлопатковому просторі. За даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження був визначений попередній діагноз — АЛА-ДМШП-ВАЛКА з відсутністю стовбура ЛА, діаметр правої ЛА (ПЛА) та лівої ЛА (ЛЛА) відповідно 6 і 8 мм. Із анамнезу хворого відомо, що пацієнт П. знаходився на обстеженні у Національному ІССХ АМН України ім. М. М. Амосова, де в листопаді 2004 р., після катетеризації порожнин серця й ангіокардіографії (АКГ) був встановлений остаточний діагноз — АЛА-ДМШП-ВАЛКА типу «В» згідно з новою міжнародною класифікацією [5; 6]. Наводимо дані АКГ, яка включала в себе ліву та праву вентрикулографію, аортографію, селективну аортографію ВАЛКА. Під час обстеження виявлена правостороння дуга аорти, одна комунікативна ВАЛКА, яка відходить зліва від низхідної аорти та кровопостаचाє ліву нижньочасткову ЛА (рис. 1). Виявилось, що ЦПЛА і ЦЛЛА гіпоплазовані, зливні, а з однієї ВАЛКА кровопостаचाють обидві легені.

Операція — одноетапна РК АЛА-ДМШП-ВАЛКА — проведе-

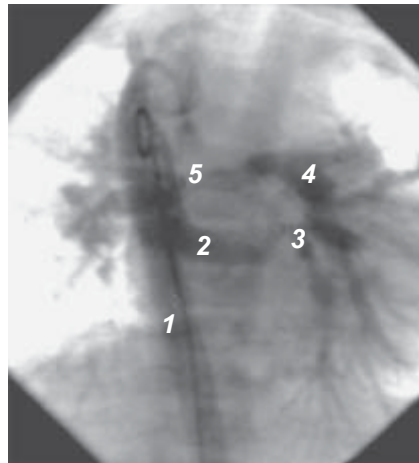


Рис. 1. Ангіокардіограма хворого П. (пряма проекція): 1 — низхідна аорта; 2 — ВАЛКА; 3 — місце комунікації з нижньочастковою ЛЛА; 4 — ЛЛА; 5 — ПЛА

на 26.06.08 р. Серединна стернотомія, тимусектомія, відпрепарований перикард по передній поверхні серця. На відстані 10 мм від правого та лівого діафрагмальних нервів викроїли суцільний шматок перикарда з урахуванням розмірів кондуїту. Шматок на столику для його формування розрізали на дві частини: прямокутну (для кондуїту) і трапецієподібну (для стулок неоклапана), причому основа трапеції повинна бути на 10 % довшою від периметра кондуїту (для створення стулок неоклапана), а висота має відповідати висоті стулок (рис. 2) [7].

Трапецієподібний шматок автоперикарда розмістили на прямокутному на рівній відстані від країв останнього та зафіксували окремими вузловими швами. Потім безперервним проленовим швом 6/0 зшивали обидва листки перикарда, формуючи дві стулки. Автоперикардальний клапанний кондуїт (АКК) був завдовжки 53 мм, діаметром 16 мм (згідно з номограмою, розрахунковий — 14 мм). Сформований кондуїт до моменту імплантації знаходився у фізіологічному розчині.

Спочатку виділені інтраперикардальні ЦЛА на протязі до часткових. Вони зливні та гіпоплазовані, без стовбура ЛА, взя-

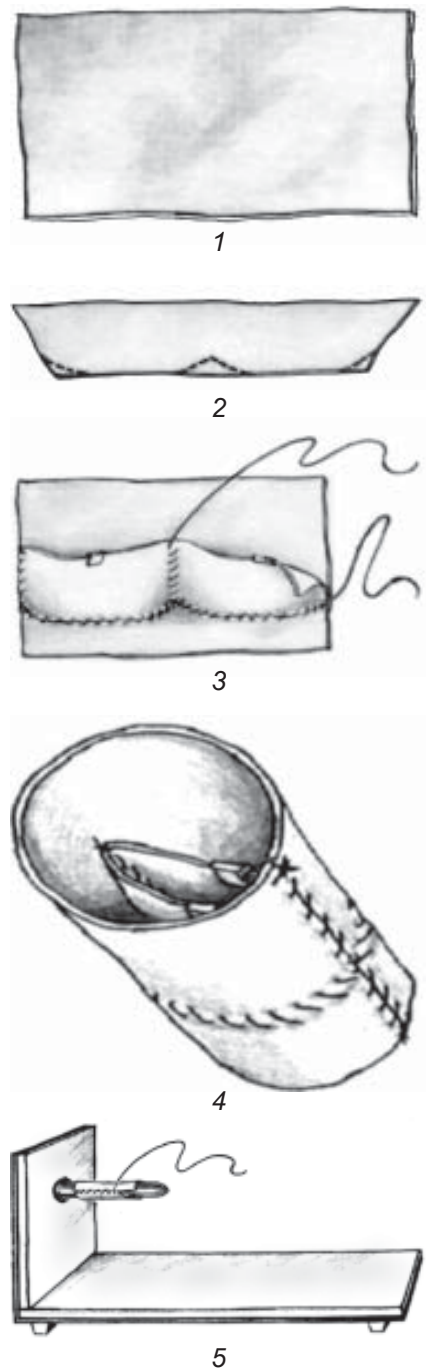


Рис. 2. Схема формування АКК: 1 — прямокутний шматок перикарда; 2 — трапецієподібний шматок перикарда; 3 — формування стулок; 4 — АКК; 5 — столик для формування кондуїтів

ті на турнікети; ЦПЛА діаметром 6 мм, ЦЛЛА 8 мм; ВАЛКА діаметром 4 мм, яка впадала в нижньочасткову гілку ЛА, досягнуто через пряме препарування кореня лівої легені, під неї підведено дві шовкові лігатури (рис. 3, а).



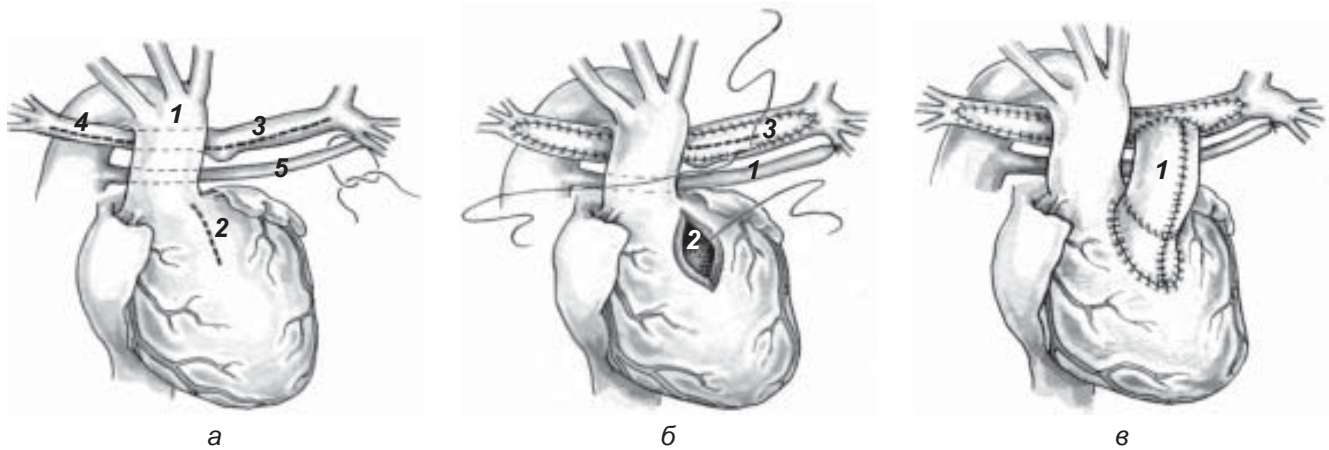


Рис. 3. Етапи РА АЛА-ДМШП: а — схема анатомії ВВС (1 — висхідна аорта; 2 — вихідний тракт ПШ; 3 — ЦЛЛА; 4 — ЦПЛА; 5 — ВАЛКА); б — пластика ДМШП і ЦЛА (1 — перев'язка ВАЛКА; 2 — пластика ДМШП латкою; 3 — пластика ЦЛА латкою); в — протезування стовбура ЛА (1 — імплантація АКК)

Після цього ініціювали початок штучного кровообігу (ШК) — канюлювали аорту і порожнисті вени. З початком ШК ідентифікована ВАЛКА двічі перев'язана. Здійснено фармакохолодову кардіоплегію в корінь аорти, праву атріотомію, дренаж лівого передсердя. Спостерігався значний обвідний кровотік, тому хворого охолодили до 22 °С зі зменшенням продуктивності апарата (А) ШК. Вихідний тракт ПШ поздовжньо розкрили в стороні від вінцевих судин. Виконали інфундибулярну резекцію, вільно пройшов розширювач Гегара № 16, і потім доступом через вентрикулярний розріз виконали пластику великого ДМШП синтетичною латкою з дакрону безперервним проленовим швом 6/0. Поздовжньо розсічені ЦЛА до часткових гілок і виконана їх широка пластика шматком із автоперикарда завдовжки 65 мм і завширшки 15 мм, безперервним проленовим швом 7/0. Потім у цій латці з автоперикарда розсікли місце для необіфуркації навпроти вентрикулярного розтину під імплантацію АКК (рис. 3, б). Після ревізії ЦЛА вільно проходив розширювач Гегара № 10. Проведена профілактика повітряної емболії, знятий зажим із аорти. Спочатку імплантували дистальний

кінець кондуїту, а потім проксимальний безперервним проленовим швом 6/0 (рис. 3, в). Провели герметизацію камер серця. Після зігрівання і відключення АШК гемодинаміка стабільна, синусовий ритм, доза допаміну 7 мкг/(кг·хв), але показник СТ у ПШ дорівнював 88 мм рт. ст., а в лівому шлуночку (ЛШ) — 75 мм рт. ст. (117 % у ПШ від системного). У ПШ надсистемний тиск, повторно запущений АШК, кардіоплегія, зняті шви з правого передсердя. Проведена дозована фенестрація латки на ДМШП, діаметром 2–3 мм. Профілактика повітряної емболії. Зашите праве передсердя, синусовий ритм, поетапне відключення від ШК, гемодинаміка стабільна. Доза допаміну та ж сама. Тепер показник СТ у ПШ дорівнював 70 мм рт. ст., а в ЛШ — 92 мм рт. ст. (76 % від системного). Час затиснення аорти 124 хв, час штучного кровообігу 303 хв. Тривалість операції 9 год. Ретельний гемостаз. Дренування перикарда та плевральних порожнин, пошарове закриття рани.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У ранньому післяопераційному періоді пацієнт знаходився у відділенні реанімації, де був

екстубований через 13 год після закінчення операції і через 7 діб переведений у палату. У задовільному стані 11.07.08 р. пацієнта виписано додому. У віддаленому періоді спостереження через 3 міс. дитина після операції почуває себе краще, зросла переносимість фізичних навантажень, відсутній ціаноз. Деякі дані клінічного обстеження порівняно з вихідним станом відображені у таблиці. За даними ЕхоКГ, збільшилася порожнина ЛШ і збільшилися у діаметрі ЦЛА і ІЛА Nakata, що засвідчує позитивну динаміку у відновленні легеневого артеріального русла, середній тиск у ПШ згідно з СТ ПШ по ДС ТН становив 49 мм рт. ст, градієнт тиску на вихідному тракті ПШ 4 мм рт. ст., на неоклапані ЛА відсутня регургітація.

Таким чином, АЛА-ДМШП-ВАЛКА являє собою складну вроджену аномалію з відсутністю перспективи в покращанні якості життя і негативним прогнозом без оперативного лікування [1; 2; 4; 5]. Сучасна стратегія корекції АЛА-ДМШП-ВАЛКА — це одноетапна радикальна операція, запропонована F. Hanley і V. Reddy (її опис вперше опубліковано в 1995 р.), кінцева мета якої полягає у формуванні двошлуночкового серця та комплексному усуненні протя-



Таблиця  
Деякі клінічні показники  
пацієнта П. до і після  
радикальної корекції

Показник	Перед РК	Після РК (через 3 міс.)
ППТ, м <sup>2</sup>	0,55	0,58
Hb, г/л	185	128
SaO <sub>2</sub> , %	72	96
КДО ЛШ, мл	40	66
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	66,6	110
ФВ ЛШ, %	77	72
СТ ПШ за ДС ТН, мм рт. ст.	90	49
Діаметр ПЛА, мм	6	7
Діаметр ЛЛА, мм	8	10
ІЛА Nakata, мм <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	143	212

*Примітка.* ППТ — площа поверхні тіла; Hb — гемоглобін; SaO<sub>2</sub> — насичення киснем; КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм ЛШ; КДІ ЛШ — кінцево-діастолічний індекс ЛШ; ФВ ЛШ — фракція викиду ЛШ; СТ ПШ за ДС ТН — систолічний тиск у ПШ за доплерівським спектром трикуспідальної недостатності; ІЛА Nakata — індекс ЛА за автором.

гом одного втручання трьох основних анатомічних проблем, які лежать в основі цієї аномалії.

По-перше, це закриття і/або уніфокалізація позасерцевих джерел легеневого кровотоку, основними з яких є ВАЛКА. Останні являють собою судини артеріального типу різної довжини та діаметра, які відходять від аортальної дуги та низхідної аорти [1–3; 6; 8]. Спільним для них є те, що вони забезпечують кровопостачання легених сегментів від системного кровообігу. Існують ВАЛКА комунікативні, що мають зв'язок із ЛА, і некомунікативні (не мають зв'язку з ЛА). У нашому випадку комунікативну ВАЛКА було лігвано. Некомунікативні ВАЛКА потребують уніфока-

лізації, тобто комплексу хірургічних процедур, спрямованих на об'єднання ВАЛКА із ЦЛА і створенням єдиного джерела кровопостачання легень із ПШ.

По-друге, це пластика ДМШП латкою, що є ключовим моментом у радикальній корекції та залежить від абсолютного розміру ЦЛА. А. Carotti, V. Reddy, I. M. Ємець дійшли висновку, що індексом Nakata доцільно користуватися при типі «В» і «С» аномалії, після повної уніфокалізації на основі вимірювання неолегеневих артерій, і якщо цей показник дорівнює або вищий ніж 150 мм<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>. У цьому разі ДМШП можна закрити з високою вірогідністю адекватного зниження тиску в ПШ [3; 4; 8]. Згідно з нашими клінічними даними, цей показник — 143 мм<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> — був пограничним щодо безпечного закриття ДМШП. Інколи прогноз щодо успішності закриття ДМШП може бути помилковим, і у ПШ створюється надсистемний СТ із нестабільністю гемодинаміки. У цьому разі виконують дозовану фенестрацію латки на ДМШП, що запобігає розвитку гострої правошлуночкової недостатності, забезпечує зростання серцевого викиду та дозволяє відключити АШК [6; 8]. Інтраопераційно у пацієнта П. нами ефективно впроваджено цю процедуру. Після РК наявність співвідношення СТ у ПШ і ЛШ в межах 0,7–0,8 (70–80 %) забезпечує адекватний серцевий викид у відповідь на навантаження.

По-третє, успіх операції залежить від створення адекватного з'єднання ПШ з неолегеневою артерією, яке полягає в імплантації протеза стовбура ЛА. Останній повинен бути клапанним кондуїтом (слід врахувати гіпоплазію легеневого артеріального русла з високим опором ЛА). За своїми пластичними властивостями кращими для протезування стовбура ЛА є природні біоматеріали: автоперикард, гетеро- або гомографти (серед останніх найбільш по-

пулярні кріоконсервовані, стерилізовані) та збережені сегменти ЛА або висхідної аорти з нативними клапанами, вилучені з трупа людини. Вони є кондуїтами природної конструкції, що відповідають усім анатомофункціональним вимогам протезування. Основний їх недолік — кальцифікація в процесі персистенції у зв'язку з хронічною автоімунною реакцією на чужорідний біоматеріал і відсутність здатності їх росту. Майже всі діти, що перенесли імплантацію клапанвмісного кондуїту гетеро- або гомографта від ПШ до ЛА, потребуватимуть його заміни [4; 6]. J. Cho і співавтори [9] повідомили про необхідність 55 % реоперацій за 10 років після РК АЛА-ДМШП. Протилежна ситуація щодо АКК, приготовленого інтраопераційно *ex tempore*. На відміну від гомота ксенографтів він довговічніший. За даними М. Ф. Зінковського і А. Schlichter, пацієнти після імплантації АКК мають добрі віддалені результати — більше ніж за 20 років спостереження вони не потребують заміни, наявний ефект збільшення їх діаметра на 5–10 % [10; 11]. Згідно з нашими даними, АКК продемонстрував добрі гемодинамічні характеристики одразу після операції та у безпосередньому періоді, але для оцінки стійкості його функції разом із соматичним ростом пацієнта потрібні більш віддалені спостереження.

### Висновки

1. Ефективним методом хірургічного лікування АЛА-ДМШП-ВАЛКА є її одноетапна радикальна корекція.

2. Вона позитивно чиним змінює гемодинамічні показники хворих уже у ранньому віддаленому періоді.

3. При одноетапній РК перикард повністю інтактний порівняно з багатоетапними операціями, що дає можливість використати його для формування АКК.





## ЛІТЕРАТУРА

1. Подзолков В. П. Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки / В. П. Подзолков, И. В. Кокшенев, А. А. Гаджиев. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2003. — 274 с.

2. Зиньковский М. Ф. Одномоментное формирование неолегочного артериального русла срединным доступом как этап хирургической коррекции атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки и большими аорто-легочными коллатеральными артериями / М. Ф. Зиньковский, Р. И. Лекан, А. М. Довгань // Серце і судини. — 2007. — № 4. — С. 33-38.

3. Одномоментна повна уніфокалізація та радикальна корекція атрезії легеневої артерії з дефектом міжшлункової перегородки та великими аортолегеневими коллатеральними артеріями / О. Д. Бабляк, Р. І. Секелик, А. А. Довгалюк [та ін.] // Щорічник наукових праць Асоціації ССХ України. — К., 2008. — Вип. 16. — С. 33-36.

4. Increasing experience with integrated approach to pulmonary atresia

with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries / A. Carrotti, S. Albanese, Di Donato R. [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2003. — Vol. 23. — P. 719-727.

5. Tchervenkov C. Congenital heart surgery nomenclature and database project: pulmonary atresia and ventricular septal defect / C. Tchervenkov, N. Roy // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 69. — Suppl. — P. 97-105.

6. Independent factors associated with mortality, reintervention, and achievement of complete repair in children with pulmonary atresia with ventricular septal defect / K. Amark, T. Karamlou, A. O'Carroll [et al.] // J. of the American College of Cardiology. — 2006. — Vol. 47, N 7. — P. 1448-1456.

7. Патент на корисну модель № 25967 Україна, МПК (2006) А61В17/00. Пристрій для формування кондуїту при операції на серці з відсутністю стовбура легеневої артерії у дітей за Леканом Р. Й. і Леканом І. Р. / Лекан Р. Й., Лекан І. Р.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № у 200704961; заявл. 03.05.2007; опубл. 27.08.2007, Бюл. № 13.

8. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients / V. Reddy, D. McElhinney, Z. Amin [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 1826-1832.

9. Early and long-term results of the surgical treatment of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, with or without major aortopulmonary collateral arteries / J. Cho, F. Puga, G. Danielson [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 124. — P. 70-81.

10. Аутоперикардіальні кондуїти в хирургии врожденных пороков сердца / М. Ф. Зиньковский, А. Г. Горячев, В. Н. Храпунов [и др.] // Щорічник наукових праць Асоціації ССХ України. — К., 2004. — Вип. 12. — С. 251-254.

11. Early and late results of fresh autologous pericardial valved conduits / C. Kreutzer, G. Kreutzer, R. Mayorquim [et al.]. — Pediatric Cardiac Surgery Annual; The American Association for Thoracic Surgery, 1999. — P. 65-77.

УДК 616-089-618.1-612.62-053.2

М. Г. Мельниченко, О. І. Драгомірецька

# ОЦІНКА ІНФОРМАТИВНОСТІ КЛІНІЧНИХ ОЗНАК У ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ АПЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНІТУ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет,  
Інститут очних хвороб і тканинної терапії  
ім. В. П. Філатова АМН України, Одеса

## Вступ

Апендикулярний перитоніт у дітей і сьогодні є складним, важко прогнозованим захворюванням у невідкладній педіатричній хірургії, що зумовлено як поширеністю запалення в черевній порожнині, так і труднощами своєчасної діагностики, вибору раціонального багатокomпонентного лікування [1; 3; 5; 8; 10].

Використання інформаційних технологій і аналітичних методів розв'язання діагностичних

завдань дозволяє суттєво підвищити якість і раціональність медичної діагностики й оптимізувати процес лікування [2; 4; 6; 7; 9].

Враховуючи різноманітність клінічної картини апендикулярного перитоніту в дітей, необхідність швидкої доопераційної діагностики розповсюдженості патологічного процесу в черевній порожнині, ми вважали за доцільне оцінити інформативність клінічних ознак при ранній і диференційній діагностиці розповсюдженого та місцевого

перитоніту за первинним оглядом хворої дитини до отримання даних лабораторного обстеження.

**Мета роботи** — визначити діагностичну інформативність клінічних ознак розповсюдженості апендикулярного перитоніту в дітей.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 315 дітей віком від 2 до 17 років, прооперованих з приводу апендикулярного перитоніту, які



перебували під нашим спостереженням в Одеській обласній дитячій клінічній лікарні. Серед них 67 (21,3 %) дітей було з розповсюдженням, 248 (78,7 %) — з місцевим перитонітом. У вказаних хворих був наявний повний набір клінічних і лабораторних ознак, які можуть бути формалізовані для проведення багатовимірного статистичного аналізу. На першому етапі аналізу даних визначали рівень значущості розходжень у розподілі кількості дітей з наявністю конкретних градацій клінічних показників у групах розповсюдженого і місцевого перитоніту, використовуючи критерій спряженості  $\chi^2$ . Були визначені 8 клінічних ознак за 18 градаціями. Оцінювали не вірогідність розходжень ознак, а їх інформативність за методикою S. Kullback, що вказує не тільки на виразність розходжень, але й дозволяє кількісно оцінювати внесок кожної ознаки у встановленні діагнозу [9]. На другому етапі для визначення можливості використання певних клінічних ознак була застосована неоднорідна послідовна процедура А. Вальди в модифікації А. А. Генкіна і Е. В. Гублер [2; 7] з подальшим використанням аналізу ROC-кривих.

Для всіх клінічних ознак, які за критерієм спряженості  $\chi^2$  пов'язані з діагнозом на рівні  $P < 0,01$ , обчислювали діагностичний коефіцієнт (ДК) за методом А. Вальди в модифікації А. А. Генкіна [2], який базується на оцінці частоти досліджуваних ознак у двох диференційованих групах. Для інформативних ДК обчислювали міру інформативності за методом S. Kullback (J) [9], яка дозволяє оцінити не вірогідність розходжень між розподілами, а ступінь їхніх розходжень. У разі переважання ознаки у хворих із розповсюдженим перитонітом J має позитивне значення, при переважанні ознаки в дітей із місцевим перитонітом — негативне.

## Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці наведено співвідношення кількості дітей із певними категоріями 8 клінічних ознак (за 18 градаціями) у групі розповсюдженого та місцевого перитоніту, а також значення ДК та інформаційної міри S. Kullback J для цих ознак.

Як видно з таблиці, найбільш висока вага при розповсюдженому апендикулярному перитоніті у дітей належить болю, defense та подразненню очеревини по всьому череву ( $J > 4$ ) — головні ознаки, а про місцевий процес свідчать ті ж головні ознаки — біль, defense та подразнення очеревини, визначені праворуч.

Для кожного хворого з розповсюдженим і місцевим пери-

тонітом була розрахована сумарна міра J за всіма інформативними ознаками. Отримана сумарна міра інформативності розглядалася як вхідна змінна для одержання діагностичного тесту в диференційній діагностиці розповсюдженої патологічного процесу у черевній порожнині.

Незважаючи на те, що в більшості дітей із місцевим перитонітом сумарна міра S. Kullback (СМК) має негативне значення, у деяких дітей все-таки відзначаються й більш високі оцінки J. У 163 (65,73 %) хворих із місцевим перитонітом сумарне значення J перебувало в діапазоні від -22 до -12,8 — зона впевненої діагностики (рис. 1).

Як видно з рис. 1, з-поміж 51 дитини з розповсюдженим перитонітом у 76,12 % показник

Таблиця

Інформативність клінічних ознак у диференційній діагностиці розповсюдженого та місцевого перитоніту у дітей

Клінічна ознака	Розповсюджений		Місцевий		ДК	J
	Наявність ознаки	Усього	Наявність ознаки	Усього		
Біль: по всьому череву праворуч	57 10	67 67	61 187	248 248	0,54 -0,70	3,26 -4,25
Пальпозна пухлина: відсутня наявна	65 5	67 67	159 89	248 248	0,18 -0,68	0,59 -1,93
Defense: праворуч по всьому череву	7 60	67 67	193 55	248 248	-0,87 0,61	-5,88 4,08
Подразнення очеревини: праворуч по всьому череву	10 57	67 67	198 42	248 248	-0,73 0,70	-4,73 4,78
Блювання: 1–2-разове багаторазове	13 54	67 67	132 94	248 248	-0,44 0,33	-1,48 1,40
Випорожнення: не порушене діарей запор	16 39 12	67 67 67	118 74 56	248 248 248	-0,30 0,29 -0,10	-0,71 0,82 -0,05
Виділення з вагіни у дівчат: відсутні наявні	4 19	23 23	57 46	103 103	-0,50 0,27	-1,91 1,01
Здуття черева: відсутнє I ст. II ст.	13 24 30	67 67 67	125 197 26	248 248 248	-0,41 0,35 0,63	-1,29 1,51 2,16



СМК перебував у діапазоні від +13,04 до +18,10, але у кількох дітей відзначаються негативні значення СМК. Таким чином, отримана СМК може використовуватися як попередній тест у диференційній діагностиці перитонітів у дітей, а зоною впевненої діагностики для розповсюдженого перитоніту є діапазон +13,04...+18,10, для місцевого ж перитоніту — -22...-12,8.

На основі проведеного аналізу інформативності клінічних ознак можна зробити висновки, що у більшості досліджуваних дітей за розробленою діагностичною процедурою у 260 (78,3 %) випадках заданий поріг подоланий: виконується вимога  $\sum J \geq 12,8$  для всіх дітей із розповсюдженим перитонітом і  $\sum J \leq -12,8$  для дітей із місцевим перитонітом, що передбачає вірну діагностику у 95 % випадках. Однак у частини дітей (21,7 % випадків) діагностичний поріг не подоланий, що свідчить про більшу невпевненість при диференційній діагностиці розповсюдженої запальної інтраабдомінальної процесу.

Доказова медицина сьогодні рекомендує створювати вірогідні оцінки діагностичних і прогностичних тестів, оскільки стан хворого не може бути ви-

значений точно. Основною характеристикою діагностичного тесту є площа під характеристичною кривою (ROC), що відображає чутливість і специфічність при кожному значенні ознаки [6]. Досліджуючи залежність чутливості від специфічності, відбирають таке значення ознаки, при якому досягається оптимальне значення й чутливості, й специфічності.

На рис. 2 наведена характеристична крива, побудована за значеннями  $\sum J$ . Оптимальна точка поділу відповідає значенню 0,0. Якщо у хворого  $\sum J > 0,0$ , тест вважається позитивним щодо діагностики розповсюдженого перитоніту за клінічними ознаками. При цьому вірогідність розповсюдженого перитоніту становить 82,1 % (чутливість тесту). При негативному значенні тесту вірогідність місцевого перитоніту становить 87,1 %.

Статистична оцінка площі під ROC-кривою досить висока ( $P=0,0001$ ), тому розроблений на основі інформаційної міри S. Kullback диференціально діагностичний тест може бути використаний для ранньої діагностики розповсюдженої запальної процесу у черевній порожнині й вибору адекватної лікувальної тактики.

Характеристика тесту, що одночасно відображає як чутливість, так і специфічність — відношення правдоподібності (LR), показує, у скільки разів частіше тест буде позитивним у хворих із діагностованим станом, ніж при альтернативному стані [7]:

$$LR_{+}=6,36.$$

## Висновки

Таким чином, розроблений тест у 6,36 рази частіше був позитивним ( $>0,0$ ) у дітей із розповсюдженим перитонітом, ніж у дітей із місцевим перитонітом. Підрахунок сумарної міри інформативності наявних клінічних ознак для кожного хворого з підозрою на апендикулярний перитоніт доступно та вірогідно (чутливість тесту 82,1 %; специфічність — 87,1 %) дозволив провести диференційну діагностику розповсюдженої патологічного процесу у черевній порожнині.

Застосування запропонованої методики підрахунку сумарної міри інформативності клінічних ознак до отримання лабораторних даних значно прискорює діагностику, насамперед, наявності перитоніту, його розповсюдженої, та дозволяє скоріше прийняти рішення щодо об-

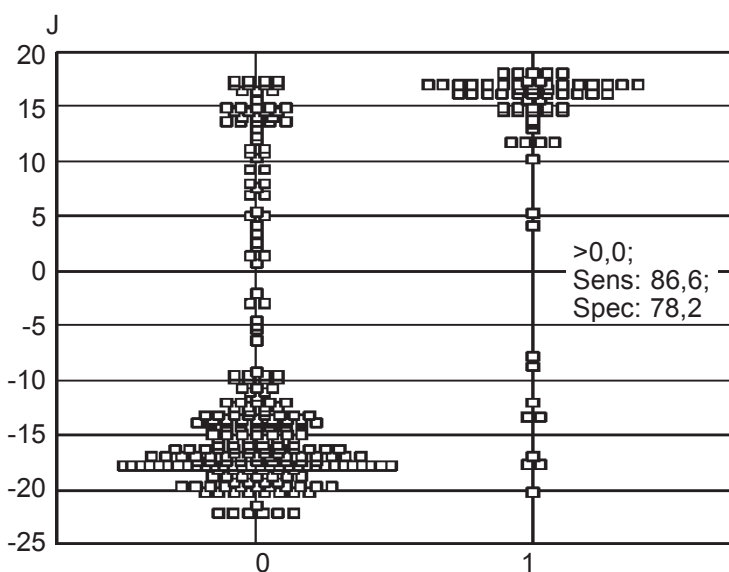


Рис. 1. Розподіл діапазонів оцінок сумарного значення J усіх дітей із місцевим (0) і розповсюдженим (1) перитонітом

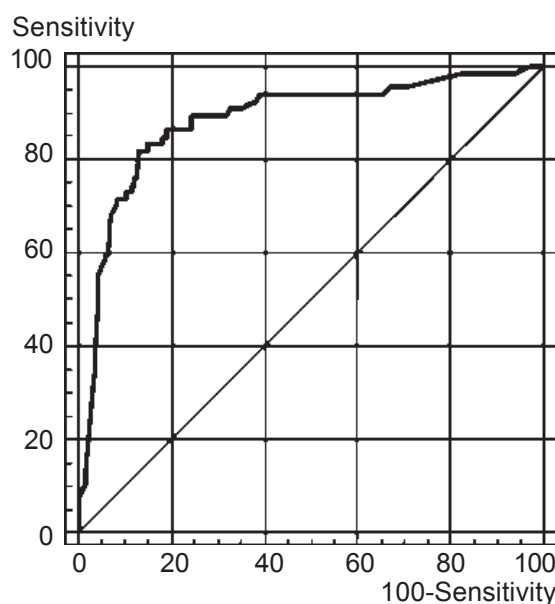


Рис. 2. Характеристична крива ROC=0,88 ( $P=0,0001$ )





сягу хірургічного лікування та ведення післяопераційного періоду у дітей із апендикулярним перитонітом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Оптимізація програми комплексного лікування хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом / А. І. Годлевський, В. А. Кацал, С. І. Саволюк [та ін.] // Матеріали XXI з'їзду хірургів України, Запоріжжя 5–7 жовт. 2005 р. — Запоріжжя, 2005. — Т. 2. — С. 453–454.

2. Гублер Е. В. Вычислительные методы диагностики / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. — Л., 1987. — 97 с.

3. Лечение аппендикулярного перитонита у детей / О. В. Карасева, Л. М. Рошаль, А. В. Брянцев [и др.] // Детская хирургия. — 2007. — № 3. — С. 23–27.

4. Мищук В. В. Оптимизация лечения острого распространенного перитонита на основе прогностического моделирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Мищук. — Воронеж, 2007. — 19 с.

5. Перитонит : практ. руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. — М. : Литтерра, 2006. — 208 с.

6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. — М. : Медиа Сфера, 2002. — С. 305.

7. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М. : Медиа Сфера, 1998. — 347 с.

8. Staged abdominal repair for treatment of moderate to severe secondary peritonitis / F. Agalar, E. Eroglu, M. Bulbul [et al.] // World J. Surg. — 2005, Feb. — Vol. 29 (2). — P. 240–244.

9. Kullback S. Information Theory and Statistics / S. Kullback. — Peter Smith, 1978. — P. 409.

10. Shorvon P. J. Imaging of appendicitis: a cautionary note / P. J. Shorvon // British Journal of Radiology. — 2002. — Vol. 75. — P. 717–720.

УДК 616.33-08

Т. В. Рева, В. Б. Рева

## СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Проблемі лікування гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) сьогодні присвячено велику кількість публікацій, накопичено значний досвід у лікуванні захворювання, проте інтерес до питань діагностики і лікування ГЕРХ все зростає [20].

Нині факт значної розповсюдженості ГЕРХ є загально-визнаним і не викликає сумніву. Так, за останніми даними британських і американських колег, 41–44 % дорослого населення скаржилися на явища диспепсії та печії впродовж місяця, а 13 % дорослого населення призначено медикаментозне антирефлюксне лікування [22; 29]. Рефлюкс-езофагіт (РЕ) виявляється у 6–12 % осіб, яким проводиться ендоскопічне дослідження. На частку ерозивно-виразкової форми припадає 34 % усіх випадків ГЕРХ, стравоходу Баррета — 8–10 %. Найчастіша форма ГЕРХ — неерозивна (близько 60 % випадків ГЕРХ без ознак

езофагіту) [2; 20; 28]. За даними S. A. Amindra, 70 % жінок і 50 % чоловіків страждають на ті чи інші прояви ГЕРХ [14]. Частота захворювання з віком збільшується. У людей похилого віку відмічаються більш складні ушкодження стравоходу, ніж у молодих [21; 23; 26]. В Японії, де широко проводять скринінгові обстеження населення, тільки ендоскопічно позитивна ГЕРХ виявляється в 16,5 % випадків. В Україні не проводилося глобальних досліджень у цьому напрямку, проте є підстави припустити, що рівень захворюваності у нас не є нижчим, ніж у країнах Західної Європи.

У цілому пацієнтів із ГЕРХ умовно можна розділити на 3 групи. Перша — ті, хто лікується безсистемно, не звертається по лікарську допомогу (70–80 %); друга — ті, хто лікується під лікарським контролем амбулаторно, це хворі на РЕ (20–25 %) із вираженими або постійними

симптомами, але без ускладнень; третя група — пацієнти, які отримують лікування у стаціонарі з приводу вираженої симптоматики або ускладнень, що розвинулися (2–5 %). Даний розподіл на групи відображений у схемі американського гастроентеролога D. O. Castell, яка отримала назву «айсберг» (“Telephoen Refluxers”, “Office Refluxers”, “Hospital Refluxers”) [17].

Згідно з сучасною класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ГЕРХ — це хронічне рецидивне захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції органів гастро-езофагеальної зони, яке характеризується спонтанним або регулярно повторюваним закиданням у стравохід шлункового та/або дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу з розвитком у ньому ерозивно-виразкових, катаральних та/або функціональних порушень.



Стратегія лікування ГЕРХ сьогодні найповніше наведена у рекомендаціях, розроблених на конференції у м. Генвалі (Бельгія), в якій взяли участь 35 провідних спеціалістів з проблеми ГЕРХ [18]. Головні положення даного документа базуються на позиціях доказової медицини.

Стратегічні цілі лікування ГЕРХ — запобігання ерозивному ушкодженню слизової оболонки стравоходу, розвитку ускладнень і аденокарциноми стравоходу. Тактичні цілі терапії полягають у зменшенні вираженості клінічних симптомів і покращанні якості життя пацієнтів [16; 27].

Лікування ГЕРХ включає такі заходи:

- зміна способу життя;
- зміна режиму та характеру харчування;
- лікування антацидними препаратами;
- покращання резистентності слизової оболонки стравоходу;
- лікування прокінетичними препаратами;
- лікування інгібіторами протонної помпи;
- лікування блокаторами  $H_2$ -гістамінових рецепторів;
- лікування препаратами урсодезоксихолевої кислоти та холестираміном;
- протирецидивне лікування;
- антирефлюксне хірургічне лікування.

Зміна способу життя у хворих на ГЕРХ передбачає таке:

- під час сну виключити судо горизонтальне положення (необхідно підняти головний кінець ліжка на 15 см); це знижує кількість епізодів рефлюксу та їх тривалість;
- відмову від паління (паління знижує тонус НСС) і зловживання алкоголем;
- зниження маси тіла;
- виключити носіння корсетів, бандажів, тугих поясів, які підвищують внутрішньочеревний тиск;
- виключити піднімання ваги більше 8–10 кг і виконання

робіт, пов'язаних із нахилом тулуба вперед, фізичних вправ із перенапруженням м'язів черевного преса.

Хворим із ГЕРХ рекомендують 3–4-разове харчування з підвищеним вмістом білка (білкова їжа підвищує тонус НСС); приймати їжу слід не пізніше ніж за 3 год до сну; після їжі здійснювати 30-хвилинні прогулянки; виключити переїдання, «перекушування» в нічні години, лежання після приймання їжі. З харчового раціону слід виключити продукти, багаті на жири (цільне молоко, вершки, жирна риба, курятина, свинина, жирна яловичина, баранина, торти, тістечка), напої, що містять кофеїн (кава, міцний чай, кока-кола), шоколад, продукти, які вміщують м'яту перечну та перець (всі вони знижують тонус НСС); цитрусові, томати, цибулю, часник, смажені страви (всі ці продукти здійснюють пряму подразнювальну дію на слизову оболонку стравоходу); обмежити вживання вершкового масла та маргарину. Заборонено вживати пиво, пепсі-колу, шампанське, газовані мінеральні води (вони збільшують внутрішньошлунковий тиск, стимулюють кислотоутворювальну функцію шлунка). Небажано приймати препарати, які знижують тонус НСС (теофілін, прогестерон, антидепресанти, нітрати, антагоністи кальцію), а також засоби, які несприятливо впливають на слизову оболонку стравоходу (нестероїдні протизапальні, доксициклін, хінідин).

Як вважають більшість гастроентерологів, **метою** медикаментозної антирефлюксної терапії при ГЕРХ є усунення симптомів захворювання, лікування запальних явищ у дистальному відділі стравоходу (езофагіту), запобігання й усунення ускладнень захворювання, покращання якості життя пацієнтів.

Необхідно особливо наголосити, що антирефлюксна терапія у хворих на ГЕРХ має симп-

томатичний характер і спрямована на покращання якості життя пацієнтів. Хворі фактично приречені на пожиттєвий прийом антирефлюксних препаратів. Американськими спеціалістами підраховано, що п'ятирічна повноцінна антирефлюксна терапія обходиться пацієнтам близько 6000 доларів. Разом із тим, у разі припинення приймання навіть найефективніших препаратів та їх комбінації не спостерігається тривалої ремісії. За даними закордонних колег, рецидив симптомів захворювання діагностується у 50 % пацієнтів через 6 міс. після припинення антирефлюксної терапії, а у 87–90 % — через 12 міс. [30].

Вибір методу лікування залежить від причини й особливостей перебігу ГЕРХ. Сьогодні основними принципами лікування ГЕРХ є призначення високих доз препаратів та їх комбінацій (терапія “step in”), обов'язкова підтримувальна терапія (терапія “step down”). Термін ефективного лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту становить 8–12 тиж., а потім — підтримувальна терапія впродовж 6–12 міс. Згідно зі стратегією “step up”, прийнято починати лікування печії з антацидних препаратів, прокінетиків, при недостатній ефективності призначають  $H_2$ -блокатори, інгібітори протонної помпи (ІПП) [3; 10].

У стандартах терапії ГЕРХ антациди, які не всмоктуються, розглядаються як допоміжний симптоматичний засіб для курсової та підтримувальної терапії інгібіторами протонної помпи. Антациди рекомендовані як самостійний засіб тільки при мінімально виражених симптомах захворювання [4].

Антациди, які містять алюміній і магній, мають високу адсорбційну здатність і зв'язують жовчні кислоти й лізолецитин на 59–96 %, ченез це доцільно включати їх у схеми комплексного лікування у пацієнтів із вираженим дуоденогастроєзофагеальним рефлюксом [6; 11].



Крім того, застосування антацидних препаратів у формі суспензії сприяє кліренсу (очищенню) стравоходу. Антациди із вказаними вище властивостями також чинять цитопротекторну дію на слизову оболонку стравоходу і шлунка, що дозволяє швидше досягти позитивної клінічно-ендоскопічної динаміки захворювання [5; 8; 9].

Рекомендуються антациди, які не всмоктуються і не справляють системної дії — маалокс, фосфалюгель, альмагель, гелюсил, гастал, гелюксил-лак, компенсан, пее-хоо, сукралфат (вентер), алудрокс, ріопан, міланта та ін. Останнім часом застосовують нові антацидні препарати, які містять альгінову кислоту, — топаал (або топалкан), гавіскон. Прийнята всередину таблетка в шлунку утворює піну, заважаючи проникненню шлункового вмісту в стравохід. У разі закидання гелю, що плаває на поверхні шлункового вмісту, здійснює лікувальний ефект [12].

Для покращання резистентності слизової оболонки стравоходу рекомендується прийом відвару льону по 1/3 склянки. Застосовують також сукралфат (вентер) по 0,5 г через 1–1,5 год після їди 4 рази на день, за відсутності ефекту — 8 разів на день (через кожні 3 год незалежно від прийому їжі). Препарат вступає у зв'язок із протеїнами у місцях ушкодження слизової оболонки стравоходу, утворюючи захисну плівку.

Через важливу роль порушень моторики стравоходу і шлунка у патогенезі ГЕРХ суттєве місце в лікуванні належить прокінетикам — препаратам, які посилюють моторику шлунково-кишкового тракту, зменшують кількість закидань у стравохід кислого шлункового вмісту, час контакту шлункового вмісту зі слизовою оболонкою стравоходу, підвищують тонус і скоротливу здатність нижнього стравохідного сфінктера, покращують стравохідний кліренс і спорожнення шлунка.

Бетанехол — холіноміметик, який підвищує базальний тиск нижнього стравохідного сфінктера, посилює скорочення стравоходу та секрецію слини. Призначають по 25 мг тричі на день за 30 хв до їди та перед сном. Але враховуючи те, що препарат має багато побічних ефектів (спазм сечового міхура, часте сечовипускання, біль у животі, бронхоспазм, підвищення секреції соляної кислоти), застосовується він рідко.

Не отримали широкого застосування як прокінетичні препарати антибактеріальні засоби з подібним до мотиліну механізмом дії (еритроміцин, цефазолін та ін.).

Тривалий час провідне місце в корекції порушень моторики стравоходу належало неселективним блокаторам дофамінових рецепторів, таким як церукал (метоклопрамід). На жаль, наявність численних побічних ефектів (загальмованість, сонливість, збудження, галакторея, екстрапірамідні порушення тощо) обмежує використання цього препарату.

Після впровадження у клініку селективних блокаторів дофамінових рецепторів I–II покоління вдалося досягнути вибіркової дії препарату і зменшити кількість негативних впливів.

I покоління — домперидон (мотиліум).

II покоління — цизаприд (пропульсид, координакс) — антагоніст 5-HT<sub>4</sub>-серотонінових рецепторів, має холіноміметичну активність (посилює вивільнення з нервових закінчень сонячного сплетення ацетилхоліну, що стимулює мускулатуру верхнього відділу травного тракту).

Селективні блокатори дофамінових рецепторів майже не спричиняють побічних ефектів, властивих метоклопраміді. Найефективнішим при ГЕРХ є цизаприд, особливо у комбінації з антацидами [8].

Найпоширеніший прокінетичний препарат — мотиліум, він є препаратом патогенетич-

ного лікування ГЕРХ, має антидофамінергічну дію та нормалізує скоротливу активність верхніх відділів травного тракту. При використанні препарату терапевтичними дозами відмічається значне зменшення клінічних проявів захворювання. При тривалому використанні (не менше 6 міс.) у 80 % пацієнтів зберігається ендоскопічна ремісія ГЕРХ. Також препарат може бути використаний для монотерапії ГЕРХ при легкому і середньому ступені тяжкості захворювання й обов'язково входить до складу комплексної терапії тяжких ступенів захворювання.

Більшість вчених визнають, що для лікування ГЕРХ доцільно використовувати інгібітори протонної помпи як більш ефективні антисекреторні агенти, порівняно з H<sub>2</sub>-блокаторами. Омепразол, порівняно з фамотидином, забезпечує більш швидке загоєння ерозій у стравоході та зменшення суб'єктивних ознак захворювання [24]. Омепразол дозою 20–40 мг/добу або пантопризол (30–60 мг/добу) повністю усувають симптоми рефлюксної хвороби за 1–2 тиж. більш ніж у 80 % пацієнтів. Повне одужання від ерозивно-виразкового езофагіту відбувається за 8 тиж. [13; 15]. Найвищий відсоток одужання та збереження ремісії спостерігається при комбінованому лікуванні блокаторами протонної помпи і прокінетиками.

Нині препаратами вибору для лікування неерозивної рефлюксної терапії є ІПП останніх поколінь (контралок, паріет, нексіум) [18; 25].

При неефективності блокаторів протонної помпи до лікувальних схем включають H<sub>2</sub>-блокатори. Перевагу віддають H<sub>2</sub>-гістаміновим блокаторам III–V поколінь (ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин). При цьому більшість дослідників вважають, що дворазовий прийом препарату більш ефективний, ніж одноразовий прийом перед сном.





Застосування Н<sub>2</sub>-блокаторів досить часто зумовлює розвиток «синдрому рикошету», або «синдрому відміни», що також обмежує їх використання для тривалої терапії пацієнтів із ГЕРХ. Водночас призначення великих доз Н<sub>2</sub>-гістамінових блокаторів викликає симптоматичне покращання тільки у 32–82 % випадків [19], а частота епітелізації ерозій стравоходу не перевищує 60 % [7]. За даними J. Dent і співавторів, підвищення клінічного ефекту лікування при збільшенні дози Н<sub>2</sub>-блокаторів не виявлено [18].

При розвитку ГЕРХ на фоні дуоденогастрального жовчного рефлюксу найефективнішою є комбінація прокінетиків, інгібіторів протонної помпи і великих доз обволікаючих препаратів.

На думку деяких дослідників, для усунення жовчного рефлюксу антисекреторні препарати, прокінетики й антациди є недостатньо ефективними. Стандартом лікування жовчного рефлюксу вважають препарат урсодезоксихолевої кислоти — урсофальк. Мета його застосування полягає в тому, що урсодезоксихолева кислота змінює пул жовчних кислот із токсичних на нетоксичні водорозчинної форми, які меншою мірою подразнюють слизову оболонку. Дослідження останніх років довели, що оптимальна доза для урсофальку — 500 мг на добу (по 250 мг на 2 прийоми). Тривалість курсу лікування — не менше 2 міс. [1].

Отже, проблемі консервативного лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу дослідниками приділяється значна увага. Проте деякі питання залишаються відкритими: як за короткий проміжок часу відновити тонус нижнього стравохідного сфінктера, нормалізувати скоротливу здатність стравоходу, досягти стійкої ремісії захворювання або повного одужання пацієнтів. Через це триває подальше ви-

вчення цих питань, розробка і впровадження у клініку нових методів лікування даної категорії хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Желчный рефлюкс : современные взгляды на патогенез и лечение / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 1 (11). — С. 28-30.
2. Голочевская В. С. Пищеводные боли: умеем ли мы их узнавать? / В. С. Голочевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — Т. 16, № 3. — С. 43-46.
3. Роль современных антацидов в гастроэнтерологической практике / Т. В. Ермолова, А. В. Шабров [и др.] // Doctor. Журнал для практикующих врачей. — 2004. — № 33. — С. 68-69.
4. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: пособие для врачей / В. Т. Ивашкин [и др.]. — М. : Министерство здравоохранения РФ, 2003. — 300 с.
5. Клиническая фармакология / под ред. В. Г. Кукеса. — М. : ГЭОТАР Медицина, 2006. — 944 с.
6. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеванию желчных путей / У. Лейшнер. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 264 с.
7. Маев И. В. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Н. Н. Балашова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 5-11.
8. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии : рук. для практикующих врачей / под ред. Ю. Б. Белоусова, М. В. Леонова, Д. Белоусова. — М. : Бионика, 2002. — 268 с.
9. Современные аспекты антицидной терапии / О. Н. Минушкин, Ю. Ф. Литвищенко, Н. Д. Дигилова [и др.]. — М., 1998. — 59 с.
10. Старостин Б. Д. Спорные вопросы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Б. Д. Старостин. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 5, № 5, прил. № 26. — С. 15.
11. Ткаченко Е. И. Ошибки в гастроэнтерологии / Е. И. Ткаченко, В. А. Лисовский. — СПб. : Невский диалект, 2002. — 397 с.
12. Успенский Ю. П. Первый в России опыт использования альгинатсодержащего препарата в лечении ГЭРБ / Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова, Е. И. Ткаченко // Лечащий врач. — 2007. — № 3. — С. 78-80.
13. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А. А. Шептулин // Consilium medicum. — 2000. — № 2 (7). — С. 32-37.
14. Amindra S. A. Medical Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease / S. A. Amindra // Mayo. Clin. Proc. — 2001. — Vol. 76. — P. 102-106.
15. Bommelaer G. Prognostic factors for response to treatment and recurrence of uncomplicated symptomatic gastroesophageal reflux in ambulatory care medicine / G. Bommelaer, A. Caekaert, P. Barthelemy // Presse Med. — 2002. — Vol. 21 (31). — P. 1402-1406.
16. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients / P. Bytzer // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98 (3). — P. 31-39.
17. Castell D. O. Introduction to pathophysiology of gastroesophageal reflux / D. O. Castell // Gastroenterology International. — Semp. 1997. — Vol. 10, N 3. — P. 100-110.
18. Dent J. On behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Brun, A. Fendrick [et al.] // Gut. — 1999. — Vol. 44. — Suppl. 2. — P. 1-16.
19. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease / R. Fass // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — Suppl. 3. — S. 2-7.
20. French-Belgian Consensus Conference on Adult Gastro-oesophageal Reflux Disease. Diagnosis and treatment report of a meeting held in Paris, France on 21–22 January 1999. The jury of the consensus conference // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 129-137.
21. Gugler R. The elderly patient with esophageal and gastric disease / R. Gugler // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 2004. — Vol. 22, N 93 (51–52). — P. 2151-2154.
22. Henning B. F. 24-Stunden Oesophagus-pH-Metrie. Foerderung der indikations gerechten / B. F. Henning [et al.] // Verbreitung internist prax. — 1997. — Vol. 3. — P. 477-488.
23. Hungin A. P. Managing gastroesophageal reflux disease in the older patient / A. P. Hungin, A. Raghunath // Digestion. — 2004. — Vol. 69. — Suppl. 1. — P. 17-24.
24. Randomized comparative study of omeprazole and famotidine in reflux esophagitis / S. Kawano, H. Murata, S. Tsuji [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 17 (9). — P. 955-959.



25. Philip O. Gastroesophageal reflux disease — state of the Ari Rev / O. Philip // Gastroenterol. Disord. — 2001. — Vol. 1, N 3. — P. 128-138.

26. Upper gastrointestinal in the elderly: report of a meeting held at Vicenza, Italy, on 20 March 1998 / A. Pilotto, F. DiMario, P. Malfertheiner [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11. — P. 801-808.

27. Quigley E. M. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease / E. M. Quigley // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98 (3). — P. 24-30.

28. Spechler S. J. Epidemiology of gastro-oesophageal history of gastro-oesophageal reflux disease / S. J. Spechler // Digestion. — 1992. — Vol. 51. — Suppl. 1. — P. 24-29.

29. Testoni P. A. Gastroesophageal Reflux Disease. Etiopathogenesis and Clinical Manifestations / P. A. Testoni // Gastroenterology International. — 1997. — Vol. 10. — Suppl. 2. — P. 14-17.

30. Testoni P. A. Medical Indications to Antireflux Surgery in Gastroesophageal Reflux Disease / P. A. Testoni // Gastroenterology International. — 1997. — Vol. 10. — Suppl. 2. — P. 32-33.

УДК 616-007-053.1:616-055.52-07

I. В. Руденко

## АНАЛІЗ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ БАТЬКІВ, У ЯКИХ НАРОДИЛИСЯ ДІТИ З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Одеський державний медичний університет

Природжені вади розвитку є серйозною проблемою сьогодення. Незважаючи на плідну роботу науковців з вивчення питань, пов'язаних з народженням дитини з вадами розвитку, питома вага цієї патології залишається високою і не має тенденції до зниження, що пояснює актуальність теми, яка вивчається [1].

Згідно з даними Міжнародного центру EUROCAT, за останні 20 років частота виявлення природжених вад у новонароджених зросла і коливається в широкому діапазоні — від 10,3 до 32,3 на 1000 немовлят. Середня кількість зареєстрованих природжених вад в Україні — 29 на 1000 немовлят. У структурі захворюваності дітей України природжені вади становлять 0,5 % спостережень.

Частота реєстрації природжених вад розвитку залишається високою на фоні економічної кризи, антропогенного забруднення довкілля. Швидко змінювані екологічні умови негативно позначаються на адаптативних механізмах організму людини в конкретних умовах мешкання і можуть впливати як на антропологічні показники, так і на енергетичні процеси,

специфіку метаболізму, генетичний апарат клітини [2].

Адаптивні зміни, що відбуваються під впливом факторів зовнішнього середовища, зберігають основні генетичні ознаки індивідуума [3]. Механізми регуляції процесів раннього періоду розвитку організму перебігають за єдиними схемами.

Епігенетичні механізми регуляції в період раннього ембріогенезу проявляються неспецифічними реакціями, які можуть спостерігатися в одному або кількох поколіннях [4] і проявлятися природженими вадами розвитку.

Все вищезазначене пояснює наш інтерес до теми, що вивчається.

**Мета** дослідження — вивчення особливостей акушерсько-гінекологічного, екологічного, соціального та загального анамнезу життя з урахуванням можливого впливу на організм обох батьків агресивних факторів довкілля як можливих причин природжених вад у їхніх дітей.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено визначення факторів, притаманних розвитку при-

роджених вад у дітей та виникненню акушерських і перинатальних ускладнень.

### Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективно та проспективно проведено клініко-статистичний аналіз медичної документації (обмінна картка вагітної, історія пологів, історія розвитку новонародженого, протоколи гістоморфологічного дослідження плацент) 300 жінок, мешканок міста Одеси та Одеської області, які народили живими дітей з природженими вадами розвитку, за 2004–2007 рр.

Проспективно обстежено 100 чоловіків — батьків дітей, що народилися з природженими вадами розвитку.

Згідно з даними статистичного аналізу вивчених документів, 220 (73,3 %) жінок мешкають в Одесі. Із них народилися і постійно мешкають у місті 120 (54,5 %). За районами міста: 82 (37,3 %) матері мешкають в Приморському, 60 (27,3 %) — у Київському, 59 (26,8 %) — у Суворовському і 19 (8,6 %) — в інших районах Одеси.

Центральна частина Приморського та спальні зони Київсько-



го району міста характеризуються високою потужністю автомобільного транспорту цілодобово. Промислові території Приморського і Суворовського районів добре відомі значним екологічним навантаженням на довкілля.

Згідно з даними гігієнічного картографування місцевості, вміст токсичних металів у воді, повітрі, ґрунті коливається в широкому діапазоні. Найвищі рівні забруднення зафіксовано в промислових зонах Приморського і Суворовського районів [5]. Питна вода непридатна до вживання без фільтрації.

Із загальної кількості обстежених 160 (72,7 %) жінок мешкають у Одесі понад 10 років. Батьки переважної більшості спостережуваних народилися і мешкають у різних районах Одеської області.

Серед обстежуваного контингенту 23 (7,7 %) мешкають у Б.-Дністровському, 18 (6 %) — у Котовську, 20 (6,7 %) — в Ізмаїлі, 19 (6,3 %) — у Роздільній (рис. 1).

Природжені вади розвитку в сім'ях дітей трапилися вперше. Не було природжених вад розвитку у дітей батьків і близьких родичів.

Кожний із зазначених районів має свою промислову зону та особливості водопостачання.

Згідно з даними медичної статистики, щороку у мешканок цих районів народжуються діти з вадами розвитку.

Питома вага виявлення природжених вад розвитку коливається в діапазоні від 1,6 % (2004 р.) до 1,96 % (2007 р.).

Переважає більшість жінок — 207 (69 %) — була у віці найвищої репродуктивної активності — від 21 до 29 років. Молодше 20 років були 41 (13,7 %) і старше 30 років — 52 (17,3 %) жінки (рис. 2).

Пологи у жінок віком до 20 років за 2004–2007 рр. становили 16 (39,0 %); 12 (29,3 %); 7 (17,1 %); 6 (14,6 %) відповідно. Частота пологів у жінок віком понад 30 років зростала і становила відповідно за роками: 9 (17,3 %); 11 (21,2 %); 14 (26,9 %); 18 (34,6 %).

Із загальної кількості жінок домашніх господарок було 173

(57,7 %), службовців — 54 (18 %), студенток — 71 (23,7 %), без певного роду занять — 2 (0,7 %) особи.

Жодна з жінок не мала контактів із токсичними речовинами. Серед професійних шкідливостей слід відмітити сидячу роботу, роботу за комп'ютером, психоемоційне навантаження.

Шлюб був зареєстрований у 267 (89 %) жінок.

Розподіл жінок за кількістю вагітностей показав, що перша вагітність була у 27 (9 %), друга — у 201 (67 %), третя — у 43 (14,3 %), четверта і більше — у 29 (9,7 %).

Перші пологи були у 149 (49,7 %), другі — у 118 (39,3 %), треті та більше — у 33 (11 %) жінок.

До перших пологів штучні аборти в анамнезі мали 103 (34,3 %) жінки, мимовільні аборти в ранні та пізні терміни (до 21-го тижня гестації) — 68 (22,7 %) обстежуваних. Аборт, що не відбувся, зафіксовано у 23 (11,4 %) випадках, позапланову вагітність — у 7 (3,5 %) спостереженнях.

Вивчення соматичного стану матерів засвідчило високу питому вагу екстрагенітальної патології (рис. 3).

До захворювань серцево-судинної системи у компенсованих станах зараховано вегетосудинну дистонію, діагностовану в 199 (66,3 %) випадках, пролапс мітрального клапана I ступеня — у 16 (5,3 %), варикозну хворобу — у 98 (32,7 %).

Серед нозологічних форм захворювань шлунково-кишкового тракту гастродуоденіт був у 34 (11,3 %) вагітних, хронічний коліт — у 86 (28,7 %), виразкова хвороба шлунка — у 9 (3 %) жінок.

Патологія гепатобіліарної системи проявлялася хронічним гепатитом у 35 (11,7 %) випадках, хронічним панкреатитом — у 39 (13 %).

Захворювання сечовидільної системи відмічали понад 40 % матерів. На хронічний пієлонефрит страждала 91 (30,3 %) вагітна. Сечокам'яна хвороба діагностована у 38 (12,7 %) випадках.

Ендокринопатії у вигляді захворювань щитоподібної залози

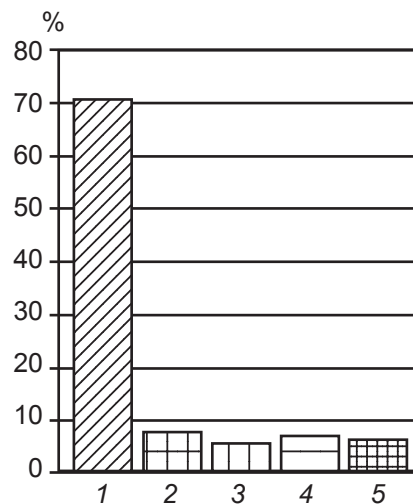


Рис. 1. Розподіл обстежуваного контингенту за районом проживання, %: 1 — Одеса; 2 — Б.-Дністровський район; 3 — Котовський район; 4 — Ізмаїльський район; 5 — Роздільнянський район

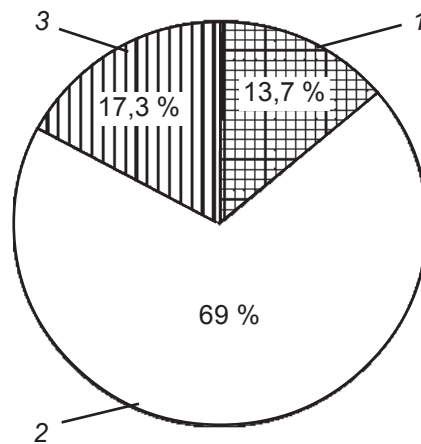


Рис. 2. Розподіл обстежуваного контингенту за віком, %: 1 — до 20 років; 2 — 21–29 років; 3 — понад 30 років

зи (вузловий нетоксичний зоб) виявлені у 41 (13,7 %) вагітної. Ожиріння I–II ступенів мали 52 (17,3 %) і 73 (24,3 %) жінки відповідно. Фіброзно-кістозна мастопатія діагностована у 16 (5,3 %) випадках.

Гінекологічні захворювання відмічалися у 167 (55,7 %) жінок. Найчастіше траплялися запальні захворювання: кольпіт, хронічний сальпінгоофорит. Порушення менструального циклу були у 61 (20,3 %) жінки.

Серед загальної кількості спостережуваних 33 (10,7 %) жінки були високого зросту (171 см і вище). Сколіоз грудного, по-





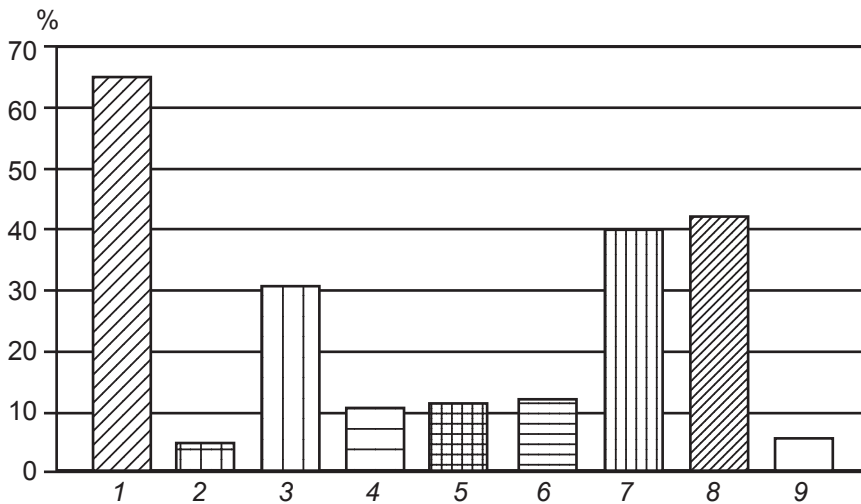


Рис. 3. Частота екстрагенітальної патології: 1 — ВСД; 2 — пролапс мітрального клапана; 3 — варикозна хвороба; 4 — хронічний гепатит; 5 — хронічний панкреатит; 6 — зуб; 7 — ожиріння; 8 — захворювання шлунково-кишкового тракту; 9 — мастопатія

перекового відділу хребта становив 83 (27,7 %) випадки.

Вагітність наставала на фоні прийому лікарських речовин (антибіотики, біологічно активні добавки — БАД, контрацептиви) у 23 (7,7 %) жінок. Понад 50 % пацієнток проходили УЗД у ранні терміни вагітності за призначенням лікаря від 1 до 3 разів.

Активне тютюнопаління протягом більше 5 років відмічено у 76 (25,3 %) випадках, пасивне — визначити не уявлялося можливим.

Дослідження акушерського анамнезу довело наявність гестаційної анемії I ступеня у 154 (51,3 %) вагітних. Клінічні та лабораторні ознаки анемії вагітних переважно проявлялися з II триместру гестації.

Перебіг вагітності в ранні терміни був обтяжений гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) у 117 (39 %), гострим бронхітом — у 19 (6,3 %), гострим циститом — у 11 (3,7 %), неспецифічним кольпітом — у 107 (35,7 %), бактеріальним вагінозом — у 41 (13,7 %) випадках.

Загроза переривання вагітності в ранні терміни, що клінічно проявлялася болями внизу живота і кров'яними виділеннями зі статевих шляхів, відмічалася у 106 (35,3 %) жінок. Із них 48 (45,3 %) за призначенням лікаря застосовували утра-

гестан, дуфастон, фолієву кислоту, вітамін Е.

Симптоми раннього токсикозу мали 55 (18,3 %) жінок.

З 29–30 тиж. вагітності у 73 (24,3 %) вагітних була патологія кількості навколоплідних вод: багатоводдя — у 54 (18 %), маловоддя — у 19 (6,3 %).

Проведено аналіз оцінки стану фетоплацентарного комплексу. Згідно з даними УЗД у різні терміни гестації діагностовано відшарування хоріона на ранніх термінах у 35,3 % спостережень. За даними УЗ-плацентографії, плацентометрії розширення венонних синусів відмічалася у 64 (21,3 %) жінок у II і III триместрах. Поодинокі вади розвитку плода виявлялися у 227 (75,6 %) дітей. Винятком були малі форми вад розвитку серця.

Характерною особливістю УЗ-доплерографії у жінок, що народили дітей із вадами розвитку серця, було порушення плодово-плацентарного кровоплину I-Б ступеня з 30-го тижня гестації. Цей симптом спостерігався на фоні помірного багатоводдя.

В антенатальний період при догляді за «внутрішньоутробним пацієнтом» показники кардіотахограми (КТГ) були в нормі у 217 (72,3 %) випадках. Інтернатальний період був обтяжений гострим дистресом плода у 95 (31,7 %) роділь, що під-

тверджено наявністю на КТГ ранніх варіабельних і пізніх децелерацій з амплітудою понад 30 уд/хв, тахікардії чи брадикардії.

Через це закінчення пологів шляхом кесаревого розтину становило 35 (36,8 %) випадків.

Оцінка плода при народженні 7 балів за шкалою Апгар була у 191 (63,7 %).

Аналіз даних морфогістологічних досліджень плацент виявив наявність виразних венонних синусів, компенсаторно-приспосувальних процесів, вогнищевих гіперплазій термінальних ворсин, петрифікацію ворсин у крайовій частині, нерівномірне повнокров'я, помірні гемодинамічні розлади.

Проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт батьків (100 чоловіків) дітей, що народилися з природженими вадами розвитку. Вади розвитку в їх сім'ї і в сім'ях близьких родичів фіксувалися вперше через три покоління (батьки, батьки батьків).

Середній вік становив (29±2) роки. У віці старше 40 років було 11 (11 %), менше 20 років — 3 (3 %) чоловіки.

Перший шлюб був у 71 (71 %), другий — у 29 (29 %).

Розподіл за фахом виявив, що на водному транспорті працювало 29 % чоловіків. Студентів було 11 %, військово-службовців — 17 %, службовців — 43 %.

Активно палили 67 % спостережуваних.

Високого зросту було 23 % чоловіків, астеничного типу — 18 %, надмірної ваги — 13 %. Сколіоз мали 28 %, плоску стопу — 19 % осіб.

Серед соматичних захворювань на першому місці був хронічний пієлонефрит (33 %), на другому — гастродуоденіт (31 %), на третьому — хронічний панкреатит (26 %), далі — варикозна хвороба (26 %), хронічний бронхіт (19 %).

Уретрит, простатит різної етіології відмічали 39 % чоловіків.

Таким чином, ретроспективний аналіз медичної документації показав, що природжені вади розвитку властиві дітям, матері яких мешкають у райо-



нах м. Одеси і Одеської області з високою потужністю різних видів транспорту (автомобільного, залізничного), для харчування споживають питну воду із різних джерел.

Переважає більшість матерів народжували дітей від першої та другої вагітності у віці найвищої репродуктивної активності.

Високу питому вагу мали екстрагенітальна патологія, тютюнопаління (активне і пасивне) серед спостережуваних жінок та соматичні захворювання у їхніх чоловіків — батьків хворих дітей. Переважає більшість чоловіків палять понад 10 років.

Стан здоров'я прямо залежить від стану екології довкілля місця постійного мешкання людини, якості води; способу життя, якості та калорійності продуктів харчування, які вони споживають.

Наявність екоотоксикантів у субтоксичних дозах у воді, повітрі, ґрунті, побутових предметах, продуктах харчування поступово призводить до зміни складу макро-, мікроелементів на клітинному рівні.

Есенціальні макро-, мікроелементи за своєю біологічною активністю є складовими більшої металоферментів, беруть безпосередню участь в метаболічних процесах гомеостазу організму. Дисбаланс обміну макро-, мікроелементів призводить до розвитку метаболічних порушень обміну речовин, які переважно мають хронічний перебіг з урахуванням індивідуальних особливостей та початкового стану організму матері.

Генотоксичні властивості макро-, мікроелементів здатні порушувати структуру деяких генів, геномну стабільність і сприяти розвитку природжених вад, спадкових захворювань [5].

#### Висновки

1. Аналізуючи представлений матеріал, виявили індивідуальні особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу, екологічного, соціального та загального анамнезу, що необхідно враховувати при прекоцепційній підготовці.

2. На етапі планування вагітності доцільно рекомендувати майбутнім батькам проводити

прегравідарну підготовку в кількох етапів: обстеження, терапевтичну корекцію метаболічних порушень обміну та період безмедикаментозного і психоемоційного спокою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Генетична медицина* / В. М. Запорожан, В. А. Кордюм, Ю. І. Бажора [та ін.] ; за ред. В. М. Запорожана. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. — 432 с.

2. *Вельтищев Ю. Є.* Прогрес генетики та його значення для педіатрії / Ю. Є. Вельтищев, А. Д. Царегородцев, Л. З. Казанцева // ПАГ. — 2002. — № 2. — С. 4-11.

3. *Агаджанян Н. А.* Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. — 2001. — 83 с.

4. *Северцева Е. А.* Механизмы адаптационной регуляции эмбриогенеза бесхвостных амфибий, обитающих в условиях антропогенного загрязнения водоемов / Е. А. Северцева, А. С. Северцов // Журнал общей биологии. — 2007. — Т. 68, № 5. — С. 323-331.

5. *Засипка Л. Г.* Вплив на репродуктивну функцію комплексу факторів зовнішнього середовища / Л. Г. Засипка // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 5 (109). — С. 31-33.

УДК 616.923.145-[214:52.14]-7

Л. Д. Тодоріко

## ГОРМОНДЕПОНУВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ НА ФОНІ АДАПТАЦІЙНО-РЕГУЛЯТОРНИХ ЗМІН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ СТАРШОГО ВІКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

#### Вступ

Гуморальний шлях регуляції обмінних процесів відомий здавна [10], однак до цього часу не розкриті тонкі механізми

і конкретна роль формених елементів крові у цьому процесі. Оскільки легені є могутньою метаболічною лабораторією по відношенню до цілого ряду біологічно активних речовин, у то-

му числі катехоламінів (КА), то патологія бронхолегеневої системи може суттєво впливати на їхній обмін [11]. В умовах гіпоксії при хронічних обструктивних захворюваннях легень



(ХОЗЛ) спостерігаються зміни у функціонуванні симпатoadреналової системи (САС), зокрема, вони супроводжуються підвищеним рівнем КА в сироватці крові, насамперед норадреналіну [15], що зумовлено рефлекторним механізмом — впливом гіпоксії. Катехоламіни відіграють важливу роль у стимуляції розвитку стресової реакції і процесу адаптації організму до різних патологічних змін [9]. За умов дії факторів екологічно-антропогенної агресії при ХОЗЛ цілком очевидним є те, що не тільки порушення морфофункціонального стану мембран еритроцитів (Ер), а й їхня здатність до депонування гормонів, насамперед тиреоїдних і КА, можуть відігравати важливу роль у регуляції гомеостатичних й адаптаційних реакцій організму при бронхообструктивному синдромі, оскільки стрес-реалізуюча дія ендокринної системи здійснюється за гіпоталамо-гіпофізарно-адренореналовою та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною осями.

Отже, проблема фізіологічної ролі гормондепонуальної функції Ер є актуальною. Наявність рецепторів до гормонів, значна зв'язувальна ємність і адсорбційні властивості Ер дозволяють припустити, що вони виконують роль депо та системи транспорту КА в організмі, а при достатньому енергетичному забезпеченні та стабільному стані мембрано-рецепторного комплексу відображають функціональний стан симпатoadреналової системи [2; 5]. Так, зниження вмісту КА в крові призводить до зниження запасів їх в еритроцитах, і навпаки — підвищення їх кількості в крові сприяє збільшенню вмісту катехоламінів у червоних кров'яних тільцях [6]. Дослідження Л. І. Сандуляка та ін. [5; 9] дозволили сформулювати гіпотезу про участь еритроцитів у системі депо і транспорту інсуліну та загальнобіологічне значення гормондепонуальної функції

еритроцитів, оскільки дещо пізніше експериментально було доведено участь Ер у депонуванні тиреоїдних гормонів (ТГ).

Таким чином, еритроцитам властива здатність депонувати гормони та вивільнювати їх у місцях із підвищеними енергетичними та метаболічними потребами, що дозволяє розглядати їх як своєрідного посередника між ендокринними залозами та периферійними тканинами. Встановлені порушення функціонального тиреоїдного гомеостазу при ХОЗЛ [4; 13; 16] вказують на доцільність вивчення гормондепонуальної функції Ер при цьому захворюванні в пацієнтів літнього та старечого віку, оскільки відсутність єдиного погляду на роль еритроцитарного пулу гормонів є причиною, яка стримує теоретичне обґрунтування загальнобіологічного значення даного явища.

**Мета** дослідження полягає у вивченні особливостей катехоламін- і йодтироніндепонуальної здатності еритроцитів при ХОЗЛ в осіб літнього та старечого віку при різних клінічно-патогенетичних варіантах захворювання.

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

Дослідження катехоламіндепонуальної (КАДФЕ), тироксиндепонуальної (Т<sub>4</sub>ДФЕ) та трийодтироніндепонуальної (Т<sub>3</sub>ДФЕ) функції еритроцитів проведено у 156 пацієнтів із ХОЗЛ, переважно II–III стадії (діагноз та стадію встановлено згідно з Наказом МОЗ України № 198 від 19 березня 2007 р.), віком від 65 до 83 років. Залежно від функціональної активності щитоподібної залози (ЩЗ), тиреоїдної функції гіпофіза та вмісту кортизолу всі пацієнти були розподілені на три клінічно-патогенетичних групи: до 1-ї увійшли пацієнти із ХОЗЛ на фоні еутиреозу (38 осіб); 2-гу групу утворили хворі на ХОЗЛ із біохімічними ознаками зниже-

ної функції ЩЗ (20 осіб); 3-тя група — пацієнти із ХОЗЛ і біохімічними ознаками підвищеної тиреоїдної активності (18 осіб). Визначення катехоламінів зв'язувальної функції еритроцитів проводили, використовуючи цитохімічну методику: визначали кількість КА в одному «пересічному» еритроциті шляхом морфометричного аналізу (морфометричні критерії для підрахунку розроблені Г. І. Мардарь, Д. П. Клавдієнко [6]), в умовних одиницях. Визначали Т<sub>4</sub>ДФЕ і Т<sub>3</sub>ДФЕ шляхом обчислення співвідношення плазмової концентрації тироксину (вТ<sub>4</sub>) та трийодтироніну (Т<sub>3</sub>) до концентрації цих гормонів у середовищі, в якому проводили інкубацію відмитих еритроцитів упродовж 30 хв. Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою прикладної програмної системи STATISTICA 6.0.

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

Як видно з табл. 1, з віком у практично здорових осіб (ПЗО) спостерігається прогресивне зниження КАДФЕ з найменшим його значенням у старечому віці. Вірогідної різниці за цим показником в осіб літнього та старечого віку не встановлено. Подібна вікова мінливість характерна і для депонуальної функції еритроцитами ТГ. Встановлено, що кількість депонованих в Ер тироксину і трийодтироніну в багато разів перевищує концентрацію цих речовин у плазмі крові. Так, вміст вТ<sub>4</sub> в інкубаційному середовищі в 1,5 рази перевершував такий у плазмі крові, а вТ<sub>3</sub> — у 2,34 рази (P<0,01). При мікроскопічному дослідженні КА виявляються в Ер контрольної групи літнього та старечого віку у вигляді різного розміру темних включень від дрібної зернистості до великих скупчень (гранули, везикули) майже у 90 % клітин, близько 10 % з них є вільними від КА. У 84 % еритроцитів виявляються глибини у вигляді дрібної та се-





Таблиця 1

**Вміст катехоламінів і тиреоїдних гормонів  
в одному «середньому» еритроциті  
у практично здорових осіб старших вікових груп, М±m**

Вік, роки	КАДФЕ, ум. од.	T <sub>4</sub> ДФЕ, ум. од.	T <sub>3</sub> ДФЕ, ум. од.
Середній вік (45–59)	3,91±0,02	1,38±0,02	2,16±0,02
Літній вік (60–74)	2,78±0,01	1,16±0,02	1,88±0,02
Старечий вік (75–89)	2,59±0,06*	1,13±0,02*	1,87±0,02*

Примітка. \* — різниця вірогідна порівняно з групою осіб середнього віку (P<0,05).

редньої зернистості. У деяких випадках спостерігали великі включення паличкоподібної форми або навіть скупчення, які займали більше половини об'єму еритроцита (6 %). При цьому структура, форма і діаметр еритроцитів не відрізнялися від норми.

Отримане нами зниження гормондепонуальної функції Ер та кількості клітин, які містили КА, в осіб літнього та старечого віку пояснюється в рамках теорії вільнорадикального старіння [3; 14]. Неповне пригнічення генерації активних форм кисню та надмірна інтенсифікація вільнорадикальних процесів призводять до швидкого руйнування ліпідного матриксу та порушення функціональної рівноваги окремих ланок протіоксидантного захисту (ПОЗ), що спричинює ушкодження значної частини білкових структур оболонки клітин, у тому числі і її рецепторного апарату [1]. У свою чергу, генно-регуляторна теорія старіння доводить, що з віком знижуються потенційні можливості білоксинтезувальних систем, які відповідають також і за відновлення гормончутливого рецепторного апарату. Встановлено, що при старінні знижується синтез інверторів, а це призводить до вікових змін реактивності клітин, транспорту речовин, до розриву життєво важливих зв'язків між геномом клітини і плазматичною мембраною, тобто порушуються геномно-мембранні зв'язки [8].

На фоні зумовленої віком дисфункції ХОЗЛ спричинює

істотні різноспрямовані порушення кількісних та якісних показників гормондепонуальної функції Ер (табл. 2). Так, КАДФЕ у хворих на ХОЗЛ із показниками функціональної активності ЩЗ у межах еутиреозу була вірогідно вищою за таку в контрольній групі на 18,3 % (P<0,05). Цей показник є вищим за аналогічний у групі 2 і 3 відповідно у 2,3 та у 2 рази (P<sub>1</sub><0,01 в обох випадках). Очевидно, такі відмінності можуть бути пов'язані з вираженою здатністю глюкокортикоїдів (рівень яких є достатньо високим у цій групі пацієнтів) стимулювати експресію рецепторних глікопротеїнів клітинних мембран і зокрема — β-адренорецепторів. Незначний

приріст зв'язування КА Ер відносно контрольної групи можна пояснити утворенням рецепторних кластерів, які дають можливість уникнути надмірної стимуляції ендogenous катехоламінами при загостренні ХОЗЛ на фоні еутиреозу. При мікроскопії Ер простежується тенденція до розташування гранул ближче до мембрани клітини, наростання вмісту клітин малого діаметра (мікроцити). У 11 % еритроцитів включення КА мали вигляд скупчень, що займали 1/3 об'єму клітини. Порушення резерву КА в Ер у вигляді повністю забарвлених еритроцитів (1 %), наполовину заповнених включеннями (10 %), можуть спричинювати формування ехіноцитів, які спостерігалися нами у вигляді шипуватих клітин (10 %), і які, у свою чергу, спричинювали появу гемомікроциркуляторних порушень.

У 1-й групі досліджуваних зафіксовано зниження тироксиндепонуальної функції як відносно ПЗО, так і групи 3 — відповідно на 20,6 % та удвічі (P<0,05; P<sub>2</sub><0,01), а T<sub>3</sub>ДФЕ — на 18,9 і на 40,9 %, (P<0,05; P<sub>2</sub><0,05). Незначне зменшен-

Таблиця 2

**Характеристика гормондепонуальної функції  
еритроцитів при ХОЗЛ у літньому та старечому віці  
залежно від клінічно-патогенетичного варіанта, М±m**

Показники, що вивчалися	ПЗО, n=14	Кількість обстежених хворих із ХОЗЛ, n=356		
		Група 1, n=38; 72,5 %	Група 2, n=20; 16,8 %	Група 3, n=18; 10,7 %
КАДФЕ, ум. од.	2,78± ±0,03	3,29±0,01 P<0,05	1,41±0,04 P<0,01 P <sub>1</sub> <0,01	1,62±0,01 P<0,01 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,05
T <sub>4</sub> ДФЕ, ум. од.	1,17± ±0,06	0,97±0,03 P<0,05	0,61±0,01 P<0,01 P <sub>1</sub> <0,05	1,94±0,02 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> <0,001
T <sub>3</sub> ДФЕ, ум. од.	1,89± ±0,04	1,59±0,06 P<0,05	1,03±0,04 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05	2,24±0,07 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,01

Примітка. P — ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО; P<sub>1</sub> — ступінь вірогідності різниці показників груп 2 і 3 відносно групи 1; P<sub>2</sub> — ступінь вірогідності різниці показників групи 2 відносно групи 3.



ня йодтироніндепонуальної функції Ер при ХОЗЛ з еутиреозом пов'язано, на нашу думку, зі зниженням вмісту в плазмі крові цих гормонів при ХОЗЛ відносно середнього значення. Однак ці показники у групі 1 відносно аналогічних у групі 2 є вірогідно вищими — відповідно на 59,02 та на 54,4 % ( $P_1 < 0,01$  в обох випадках).

Аналізуючи вміст КАДФЕ при ХОЗЛ на фоні гіпойодтироніемії, встановили вірогідне зниження цього показника як відносно норми (на 97,2 %;  $P < 0,01$ ), так і показників групи 1 (у 2,3 рази;  $P_1 < 0,01$ ) та групи 3 (на 14,9 %;  $P_2 < 0,05$ ). На нашу думку, одним із факторів зниження КАДФЕ є системний дефіцит тиреоїдних гормонів, оскільки їм притаманна здатність збільшувати кількість адренорецепторів на мембранах клітин, а також здійснювати пермісивний ефект по відношенню до КА. Ушкодження еритроцитарних адренорецепторів спричинює не тільки порушення депонування КА, але й проявляється недостатністю адаптації клітин в умовах підвищеного функціонального навантаження, що спостерігається при ХОЗЛ із тиреоїдною недостатністю ЩЗ. Характерно, що при мікроскопічному дослідженні трапляється велика кількість гемолізованих, зруйнованих еритроцитів, частина з них є дрібними, з фрагментованими мембранами. Це, можливо, пов'язано з недостатністю енергетичного забезпечення при дефіциті КА, оскільки, як відомо, адреналін через систему аденілатциклази і цАМФ запускає механізм глікогенолізу і ліполізу в Ер [11; 15], що і призводить до деформації клітин, появи стоматоцитів і сфероцитів, здатних до гемолізу. Більшість Ер (52 %) із наявністю КА містить включення у вигляді неінтенсивно забарвлених клітин (1–2 гранулки та дрібний пілоподібний їх вміст); зросла кількість Ер, що не дали забарвлення на КА (до 21 %), трапляються в

більшій кількості й кап-форми клітин (до 7 %). Збільшення кількості еритроцитів малого діаметра при ХОЗЛ у пацієнтів із системним дефіцитом ТГ можна розглядати як адаптаційний механізм, що створює нормальні умови для функціонування мембрано-рецепторного комплексу в умовах порушення мікроциркуляції та наявності виявленого нами у цій групі хворих, за результатами попередніх досліджень, анемічного синдрому [12] при наростанні явищ тканинної гіпоксії внаслідок вираженої бронхоконстрикції. Перерозподіл Ер за діаметром у системі еритроциту, на нашу думку, сприяє швидкості насичення гемоглобіну киснем, якщо врахувати отримані деякими дослідниками результати, що свідчать про суттєве значення для транспорту еритроцитами кисню його розмірів (В. М. Мінеєв, 1996; 2002). Спостережуваною нами відсутність забарвлення на КА у частини Ер може пояснюватися наявністю у крові старих, метаболічно виснажених, із порушеним синтезом АТФ клітин, які й відрізняються ультраструктурними змінами плазматичної мембрани. Ці Ер внаслідок ушкодження адренорецепторів не беруть участі у депонуванні й транспорті КА. Зростання частки таких клітин при ХОЗЛ з гіпойодтироніемією в пацієнтів літнього та старечого віку, ймовірно, пов'язане з надмірною дією цитокінів, хемокінів запалення та продуктів ліпопероксидації на фоні виснаження системи ПОЗ, що активує всі механізми десенситизації адренорецепції. При цьому знижується інтенсивність гліколізу і реакцій пентозо-фосфатного циклу, збільшуються за рахунок порушення проникності вміст іонів натрію та вихід іонів кальцію з еритроцита в плазму; зменшується вміст АТФ; зростає синтез тромбоцитарного фактора та інших БАР; змінюється структура еритроцита; збільшується чутливість до осмотичних дій. Нездатність відновлю-

вати структурні частини — білки і ліпіди — внаслідок відсутності необхідних субстратів і ферментних систем призводить до передчасного руйнування еритроцита і формування в подальшому діагностованого нами у цій групі обстежуваних анемічного синдрому [12]. Розбалансованість процесу адренорецепції на рівні клітини при ХОЗЛ свідчить про серйозне порушення  $\beta_2$ -адренорецепторної функції, функціональну неповноцінність мембрано-рецепторного комплексу клітин у літньому та старечому віці.

Вірогідного зниження зазначала і здатність еритроцитів депонувати ТГ. Так, середнє значення  $T_4$ ДФЕ при ХОЗЛ на фоні системного дефіциту йодтиронінів було вірогідно меншим (майже на 91,8 %,  $P < 0,01$ ), ніж у групі ПЗО, а  $T_3$ ДФЕ — на 83,5 % ( $P < 0,01$ ). Різниця щодо показників групи 1 і 3 становила відповідно за  $T_4$ ДФЕ — 59,01 % і у 3,2 рази ( $P_1 < 0,05$ ;  $P_2 < 0,001$ ) та за  $T_3$ ДФЕ — 54,4 % та у 2,2 рази ( $P_1 < 0,01$ ;  $P_2 < 0,001$ ). До факторів, що зумовлюють зниження йодтироніндепонуальної функції Ер, можна зарахувати зниження рівня ТГ у плазмі крові у пацієнтів із ХОЗЛ цієї групи. Враховуючи, що депонування йодтиронінів, на відміну від інших гормонів (катехоламінів, інсуліну), здійснюється шляхом їх зв'язування із цитоплазматичними сайтами [7], для чого необхідний попередній транспорт цих речовин через мембрани клітин, можна припустити, що до зниження  $T_4$ ДФЕ та  $T_3$ ДФЕ також призводить зменшення проникності та здатності до деформації еритроцитарних мембран, що відбувається при ХОЗЛ на фоні системного дефіциту ТГ.

У хворих на ХОЗЛ із біохімічними маркерами гіпертиреозу зафіксовано зниження кількості включень КА в одному Ер на фоні загального зниження кількості клітин, забарвлених на КА. Так, КАДФЕ у групі 3 знижується відносно показників ПЗО



на 71,6 %, групи 1 — у 2,03 разу ( $P < 0,01$ ;  $P_1 < 0,001$ ). Однак відносно показників групи 2 КАДФЕ у групі 3 зростає на 14,9 % ( $P_2 < 0,05$ ), що, на нашу думку, може бути не тільки компенсаторною реакцією у відповідь на потужну активацію САС внаслідок стресорних факторів при ХОЗЛ в умовах гіпокортизолемії, але й наслідком прискореного метаболізму через системну дію гіперйодтироніемії. Умовами для збільшення вмісту КА при ХОЗЛ є не тільки їх гіперпродукція, але й зменшення їх інактивації. Збільшення еритроцитарного депо КА при ХОЗЛ у літньому та старечому віці можна вважати важливим моментом у розвитку ушкодження мембрано-рецепторного комплексу клітин (МРК), оскільки змінений стан адренорецепції спричинює зміни потоку енергії в клітину і шляхи її використання. Відбувається переключення метаболізму з енергетичного шляху на утворення еквівалентів НАДФН2 [3], у зв'язку з гальмуванням гліколізу підвищується спорідненість до гіпоксії. Ці процеси тісно корелюють з інтенсивністю оксидантного навантаження, станом адаптативних захисних систем і морфофункціональними властивостями еритроцитів, які є суттєво зміненими при ХОЗЛ із гіперйодтироніемією. Морфологічно нами спостерігалася тенденція до розташування включень КА ближче до поверхні мембрани Ер, багато гранул були блідими, напівпорожніми, частіше траплялися стоматоцити (12 %). Мембрани багатьох еритроцитів нечіткі (швидше за все, деякі з них, проходячи через стадію сфероцитозу, втрачали частину мембрани), у 22 % випадків траплялися еритроцити без включень КА. Оскільки еритроцитарне депо йодтиронінів забезпечує оптимізацію транспорту гормонів до компетентних тканин із метою координації функцій різних органів і систем організму, то в умовах надмірної концентрації їх у кро-

ві при ХОЗЛ гнучким регулюванням їх рівня є зростання еритроцитарного зв'язування. Так, середні значення  $T_4$ ДФЕ і  $T_3$ ДФЕ при ХОЗЛ у групі 3 були вірогідно вищими (відповідно на 65,8 і 57,7 %), ніж у контрольній групі ( $P < 0,01$  в обох випадках). Вірогідно зростав у групі 3 показник  $T_4$ ДФЕ і відносно такого у групі 1 (у 2 рази;  $P_1 < 0,01$ ) та групі 2 (у 3,2 рази;  $P_2 < 0,01$ ). Як видно з рисунку, така ж закономірність характерна і для  $T_3$ ДФЕ. Цей показник зростає відносно групи 1 на 87,4 %, групи 2 — у 2,9 рази ( $P_1 < 0,01$ ;  $P_2 < 0,001$ ).

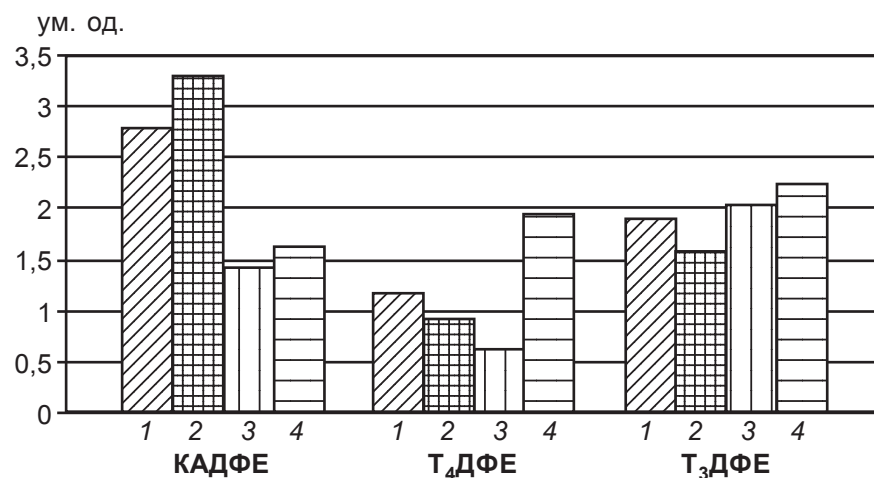
### Висновки

1. Еритроцити людини здатні депонувати не тільки катехоламіни, але й трийодтиронін і фізіологічно менш активний попередник — тироксин. Кількість задепонованих в еритроцитах людини тироксину і трийодтироніну в багато разів перевищує концентрацію цих гормонів у плазмі крові.

2. Одним із провідних механізмів прогресування ХОЗЛ і формування системних проявів захворювання є суттєве порушення катехоламіндепонуальної функції еритроцитів. Різке зростання депо катехоламінів у еритроцитах при ХОЗЛ на фоні еутиреозу є адаптаційною ре-

акцією, зумовленою викидом у кров їх великої кількості при хронічній гіпоксії з метою перенесення ними захоплених гормонів до бронхів і зменшення проявів системного запалення, супроводжується компенсаторно високим рівнем кортизолу. Односпрямовані результати зниження КАДФЕ при різних варіантах тиреоїдної дисфункції максимально виражені при системному дефіциті йодтиронінів, свідчать про серйозне порушення  $\beta_2$ -адренорецепторної функції, функціональну неповноцінність мембрано-рецепторного комплексу клітин у літньому та старечому віці.

3. При ХОЗЛ визначається неоднорідність порушень тиреоїддепонуальної функції еритроцитів, зумовленої клінічно-патогенетичним механізмом розвитку захворювання. Зниження вмісту тиреоїдних гормонів у плазмі крові при ХОЗЛ супроводжується гомологічним зменшенням їх депо в еритроцитах, відповідно збільшення рівня спричинює зростання гормондепонуальної функції. Закономірна динаміка рівня трийодтироніну в усіх групах обстежуваних хворих довела, що механізм депонування в еритроцитах йодтиронінів здійснює більш тонку регуляцію трийодтироніну порівняно з тироксином.



Рисунки. Гормондепонуальна функція еритроцитів при ХОЗЛ залежно від клінічно-патогенетичного варіанта у пацієнтів літнього та старечого віку, ум. од.: 1 — ПЗО; 2 — група 1; 3 — група 2; 4 — група 3



**Перспективи подальших досліджень.** Відновлення рецепторної чутливості у пацієнтів із ХОЗЛ потребує не тільки бронхолітичної терапії, але й адекватної протизапальної та гормонрегулювальної корекції, оскільки загальновідомо, що глюкокортикостероїди здатні впливати на синтез і відновлення рецепторних структур, що стало предметом подальших досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104-116.
2. Задорожная Т. А. Корреляционные связи в гипофизарно-тиреоидной системе у больных неспецифическими заболеваниями легких, подвергшихся воздействию небольших доз радиации / Т. А. Задорожная // Украинский пульмонологический журнал. — 1999. — № 3. — С. 48-50.
3. Запорожан В. Н. Влияние физико-химических факторов на гормондепонирующую способность эритроцитов человека / В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, С. И. Доломатов // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 41-43.
4. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В. И. Кандрор // Проблемы

эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 1. — С. 45-48.

5. Сандуляк Л. И. Катехоламиндепонирующая и тироксиндепонирующая функция эритроцитов (КАДФЭ; ТДФЭ) / Л. И. Сандуляк, Е. А. Халаим // Методические указания к лабораторным занятиям по изучению роли эритроцитов в регуляции гомеостаза и адаптации : учеб. пособие. — Черновцы : ЧГУ, 1989. — С. 22-24.

6. Мардарь А. И. Цитохимический способ выявления катехоламинов в эритроцитах / А. И. Мардарь // Лабораторное дело. — 1986. — № 10. — С. 586-588.

7. Мецишен І. Ф. Обмін та механізми молекулярної регуляції йодотиронінів / І. Ф. Мецишен, В. П. Пішак // Буковинський медичний вісник. — 2004. — Т. 8, № 3-4. — С. 106-114.

8. Половников А. М. Старение как универсальная хроническая «болезнь количественных признаков»: клеточное старение и РНК-зависимая ионная модуляция продуктивности генов / А. М. Половников // Успехи геронтологии. — 2003. — Т. 4. — С. 28-31.

9. Сандуляк Л. И. Методические указания к лабораторным занятиям по изучению роли эритроцитов в регуляции гомеостаза и адаптации : учеб. пособие / Л. И. Сандуляк, Е. А. Халаим. — Черновцы : ЧГУ, 1989. — 26 с.

10. Тронько М. Д. Імуноендокринологія: основні досягнення, проблеми і перспективи / М. Д. Тронько, Г. А. Замотаєва // Внутрішня медицина. — 2007. — № 3. — С. 7-14.

11. Тодоріко Л. Д. Бронхіальна астма: патогенетичні особливості формування варіантів перебігу та їх диференційована фармакотерапія / Л. Д. Тодоріко, М. Ю. Коломоєць. — Чернівці, 2005. — 499 с.

12. Тодоріко Л. Д. Роль функціонального стану щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та вмісту кортизолу в розвитку анемічного синдрому при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих літнього та старечого віку / Л. Д. Тодоріко // Галицький лікарський вісник. — 2008. — № 2. — С. 71-74.

13. Тодоріко Л. Д. Характер патологічних змін щитоподібної залози і поширеність тиреоїдної та глюкокортикоїдної дисфункції при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих старшого віку / Л. Д. Тодоріко // Український терапевтичний журнал. — 2008. — № 3. — С. 95-101.

14. Тучак О. І. Зміни вільнорадикального окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи, вмісту оксиду азоту при йододефіцитному гіпотиреозі / О. І. Тучак, Н. М. Воронич-Семченко // Фізіологічний журнал. — 2008. — Т. 54, № 1. — С. 54-58.

15. Andreassen H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systematic disease: an epidemiological perspective / H. Andreassen H., J. Vestbo // Eur. Respir. J. — 2003. — N 22. — P. 2-4.

16. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag, H. Ozcan, A. B. Karul [et al.] // Respir. Med. — 2007. — N 7. — P. 1439-1446.

УДК 616.12-007.2-053.2:616.123]-089.843

Я. П. Труба, С. О. Сіромаха, В. В. Лазоришинець

## РОЛЬ ПАЛІАТИВНИХ ОПЕРАЦІЙ У ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПОДВІЙНОГО ВІДХОДЖЕННЯ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ВІД ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ТЕТРАДНОГО ТИПУ

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії  
ім. М. М. Амосова АМН України», Київ

Подвійне відходження магістральних судин (ПВМС) від правого шлуночка (ПШ) належить до складних вроджених вад серця і є типом вентрикуло-

артеріального зв'язку, при якому обидві магістральні судини відходять повністю або переважно від правого шлуночка [1]. Серед п'яти варіантів ПВМС

від ПШ тетрадний тип трапляється найчастіше (40–50 %) [2].

**Мета** дослідження — визначення ролі паліативних втру-



чань у хірургічному лікуванні ПВМС від ПШ тетрадного типу.

### Матеріали та методи дослідження

За період з 1991 по 2007 рр. в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України виконано 78 паліативних втручань у пацієнтів із тетрадним типом ПВМС від ПШ. Пацієнтів чоловічої статі було 52 (67 %), жіночої — 26 (34 %). Середній вік пацієнтів становив  $(35,9 \pm 32,1)$  міс. і коливався від 2,5 міс. до 22 років. Маса пацієнтів у середньому —  $(12,7 \pm 9,2)$  кг (від 4 до 65 кг).

Усі пацієнти проходили повне клінічне обстеження за загальноприйнятною методикою, яка складається з об'єктивних, суб'єктивних і інструментальних методів дослідження. Основний метод діагностики — трансторакальна ехокардіографія, застосовувана в усіх випадках. При необхідності уточнення діагнозу в 45 (57,6 %) випадках виконували зондування порожнин серця й ангіографічне дослідження.

Діагноз «ПВМС від ПШ» встановлювали на основі «правила 50 %», сформульованого J. W. Kirklin [3]. Стан гілок легеневої артерії оцінювався визначенням індексу легеневої артерії (ІЛА), запропонованого S. Nakata і співавторами [4]. Хворим виконували накладення системно-легеневих анастомозів за типом Blalock — Tausig у класичному та модифікованому вигляді.

### Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки ефективності накладення системно-легеневих анастомозів як першого етапу корекції даної патології було проведено порівняльний аналіз антропометричних і деяких гемодинамічних характеристик пацієнтів — до накладення їм анастомозу і перед радикальною корекцією ПВМС від ПШ (табл. 1).

Як видно з табл. 1, за більшістю показників наявна ста-

тистично вірогідна позитивна динаміка.

Слід відзначити, що задишково-ціанотичні напади (ЗЦН), які спостерігалися у 55,9 % хворих до паліативних втручань, на етапі радикальної корекції зареєстровані тільки в 1 (1,7 %) випадку. Як зазначає Paskal R. Vouhe, при цій ваді повинні бути визначені показання до одноетапної корекції за наявності вираженої гіпоплазії гілок ЛА або малій порожнині лівого шлуночка [5]. Одним із факторів, що має значення для результатів операції, є індекс легеневої артерії, запропонований S. Nakata (1984). Значення ІЛА, що характеризує стан гілок ЛА, менше  $150 \text{ мм}^2/\text{м}^2$  — фактор ризику розвитку вираженої серцевої недостатності. Доцільність визначення наступного фактора — кінцево-діастолічного індексу як показника функціональної здатності ЛШ — широко дискутувалася в літературі. Н. А. Білоконь [6] вважає, що функціональна недонавантаженість лівих відділів серця при вадах зі збідненим кровотоком — причина відносної гіпоплазії лівого шлуночка. Згідно з даними J. W. Kirklin, для виконання радикальної корекції вади оптимальне значення КДІ повинне бути більше  $30 \text{ мл}/\text{м}^2$  [3]. Проте останнім часом з'яви-

лися повідомлення про добрі результати хірургічного лікування вад зі збідненим кровотоком при менших значеннях цього показника. За нашими даними, КДІ менше  $20 \text{ мл}/\text{м}^2$  є фактором, що зумовлює серцеву недостатність при вадах зі збідненим легеневою кровотоком.

Госпітальна летальність у ранньому післяопераційному періоді в цій групі становила 3,8 % (3 випадки). Причиною летальних результатів була гостра серцева недостатність. Із 75 пацієнтів, виписаних із госпіталю, в подальшому 65 (86,6 %) були прооперовані радикально, а 13 (17,3 %) чекають на другий етап корекції.

Ранні післяопераційні ускладнення після першого етапу лікування були зареєстровані у 28 (35,9 %) хворих (табл. 2).

У 11 (14,1 %) випадках у ранньому післяопераційному періоді виникли ускладнення, пов'язані з анастомозом і технікою операції, які потребували хірургічного втручання. Так, у 3 із 5 випадків кровотеча виникла з місць проколів у зоні судинного шва. Остаточне припинення кровотечі проводилося шляхом накладення додаткових швів. Ще у 2 випадках джерелом кровотечі були міжреберні судини.

Таблиця 1

Демографічні й гемодинамічні показники пацієнтів із двоетапним методом лікування ПВМС від ПШ тетрадного типу, n=78

Показник	На момент першого етапу	На момент другого етапу	P
Вік, міс.	$35,9 \pm 32,1$	$73,8 \pm 55,4$	<0,0001
Маса, кг	$12,7 \pm 9,2$	$20,9 \pm 13,5$	<0,0001
Hb, г/л	$168,5 \pm 33,1$	$157,0 \pm 22,9$	<0,05
Sa O <sub>2</sub> , %	$77,1 \pm 11,4$	$86,8 \pm 10,6$	<0,0001
КДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	$17,5 \pm 12,5$	$38,3 \pm 20,3$	<0,0001
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	$25,9 \pm 12,1$	$43,3 \pm 16,2$	<0,0001
ФВ ЛШ, %	$65,9 \pm 10,6$	$68,6 \pm 9,1$	нд
Діаметр стовбура ЛА, мм	$8,4 \pm 3,9$	$12,8 \pm 4,5$	<0,0001
Діаметр ПЛА, мм	$6,6 \pm 2,8$	$11,7 \pm 3,3$	<0,0001
Діаметр ЛЛА, мм	$7,0 \pm 2,6$	$11,2 \pm 3,7$	<0,0001
Індекс Nakata	$135,4 \pm 62,2$	$248,3 \pm 112,2$	<0,0001
Δ P на ЛА, мм рт. ст.	$84,5 \pm 15,4$	$83,6 \pm 15,2$	нд
ЗЦП, абс. (%)	33 (55,9 %)	1 (1,7 %)	<0,0001



Таблиця 2  
**Ускладнення в ранньому  
 післяопераційному періоді  
 після накладення  
 системно-легеневих  
 анастомозів, n=74**

Вид ускладнення	Кількість
Кровотеча	5 (6,5%)
Тромбоз анастомозу	4 (5,1%)
Парапротезна серома	1 (1,3%)
Пошкодження діафрагмального нерва	1 (1,3%)
Дихальна недостатність	6 (7,6%)
Серцева недостатність	5 (6,4%)
Інфекційні ускладнення	4 (5,1%)
Усього	28 (35,8%)

Тромбоз анастомозу в усіх 4 випадках виник після виконання модифікованого анастомозу Блелока. У двох випадках проведена заміна синтетичного протеза, ще у 2 — наклали центральний анастомоз. Видалення парапротезної сероми, що утворилася у пацієнта на 3-тю добу після накладення модифікованого анастомозу Vla-lock — Taussig з імплантацією судинного протеза Gore — Тех, проводилося в плановому порядку. Також у плановому порядку виконали пластику діафрагми через ушкодження діафрагмального нерва у пацієнта після накладення модифікованого анастомозу Блелока.

Другою за частотою серед ускладнень раннього післяопераційного періоду була дихальна недостатність. У трьох випадках дихальні розлади можна пояснити несприятливим доопераційним станом пацієнтів, що проявлялося перенесеннями напередодні операції бронхопневмоніями, з одного боку, і необхідністю невідкладного хірургічного втручання, зумовленого частими ЗЦН, з іншого. У двох випадках причиною дихальної недостатності могла бути травматичність операції з тривалою експозицією від-

критої плевральної порожнини. Серцева недостатність у 5 випадках спостерігалася у пацієнтів з малою порожниною ЛШ (КДІ ЛШ — від 9 до 15 мл/м<sup>2</sup>). Інфекційні ускладнення проявили себе у вигляді обмеженого нагноєння післяопераційної рани в чотирьох випадках.

Віддалені результати досліджені у 69 (88,4 %) із 78 прооперованих пацієнтів. Три пацієнти померли у віддаленому періоді і не були включені у дослідження. Причиною летальності в 1 випадку була тромбоемболія судин головного мозку і в 2 випадках вона не пов'язана з вадю серця. У решти пацієнтів час персистенції анастомозу вимірювався від моменту його накладення під час паліативної процедури до перев'язування його під час радикальної корекції, або до моменту останньої консультації, якщо радикальна корекція не була виконана. Цей час коливався від 15 до 2815 днів і становив у середньому (894,8 ± 781,9) дня.

Для визначення оптимального часу існування анастомозу на етапі до радикальної корекції була створена математична модель залежності приросту КДО ЛШ, КДІ ЛШ, ІЛА від часу функціонування анастомозу. Як довели дослідження, найбільший приріст КДО ЛШ спостерігався до 6-го місяця функціонування анастомозу. Надалі приріст цього показника був незначним і до 1,5 років функціонування анастомозу збільшувався всього на 2 мл. Дані регресійного аналізу КДІ ЛШ і ІЛА показали, що, досягнувши максимуму до 6-го місяця, подальший приріст був незначним.

### Висновки

Основною метою накладення анастомозу було створення сприятливих гемодинамічних умов для того, щоб дати можливість пацієнтові пережити критичний період життя, шляхом зниження гіпоксії, ціанозу і поліцитемії, а також запобігти можливості виникнення ЗЦН. Анастомоз змінює гемодинаміку та-

ким чином, що з'являється можливість для зростання легеневого судинного дерева і збільшення об'єму ЛШ, що, у свою чергу, готує пацієнта до подальшої радикальної корекції вади. Таким чином, можна зробити висновок, що у нашій серії хворих мета першого етапу корекції була досягнута, оскільки функціонування анастомозу привело до вірогідного збільшення антропометричних і гемодинамічних показників. Слід також відзначити, що анастомоз сприяє поліпшенню гемодинамічного статусу пацієнтів до певного терміну (6 міс.), після чого позитивні моменти останнього знижуються. Отже, немає практичного сенсу відкладати радикальну корекцію вади пізніше за момент досягнення максимального ефекту від анастомозу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Lecompte Y. Double-outlet right ventricle: a surgical synthesis / Y. Lecompte, A. Batisse, D. DiCarlo // Adv. Card. Surg. — 1993. — Vol. 4. — P. 109-136.*
2. *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet right ventricle / Walters Henry L., Mavroudis Constantine, Tchervenkov Christo I. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 69. — P. 249-263.*
3. *Kirklin J. W. Double-Outlet Right ventricle / J. W. Kirklin, B. G. Barratt-Boyes // Cardiac Surgery. — 2nd ed. — N. Y. : Churchill Livingstone, 1993. — P. 1469-1500.*
4. *A new method for the quantitative standartization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow / Nakata Seisuke, Imai Yasuharu, Takanashi Yoshinory [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1984. — Vol. 88. — P. 610-619.*
5. *Paskal R. Vouhe in EACTS/ESTS joint meeting Postgraduate courses / R. Paskal. — 2001. — P. 49-51.*
6. *Бураковский В. И. Сердечно-сосудистая хирургия / В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия. — М. : Медицина, 1989. — С. 230-238.*





Л. В. Юрлова

# ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ КЛІНІЧНИХ І ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ Й ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ

Одеський державний медичний університет

Проблема гніздової алопеції (ГА) залишається актуальною не тільки тому, що це одне із найчастіших захворювань серед дерматозів [1; 2]. Захворюваність на неї зростає і становить нині 17:100 000 [3], при цьому багато питань з оцінки ступеня тяжкості, прогнозу й лікування захворювання не вирішені [4; 5]. Клініцистам добре відомий клінічний поліморфізм ГА, яка може перебігати у вигляді локальної форми, стрічкоподібної у формі корони (офіазис), субтотальної, тотальної й універсальної форм.

Основні критерії ступеня тяжкості ГА у сучасній класифікації — розмір вогнищ і загальна площа облісіння волосистої частини голови [6]. Так, до локальної, або легкої, форми гніздового облісіння належать одне або кілька вогнищ алопеції діаметром до 5 см, загальна площа випадіння волосся на голові — до 25 %. До середньотяжкого ступеня облісіння зараховують вогнища діаметром до 10 см із загальною площею випадіння волосся на голові до 50 %. Тяжка ГА представлена субтотальною, тотальною (повне випадіння волосся на голові) й універсальною формами облісіння (відсутність також вій, брів, часткова або повна втрата пушкового волосся). Через відносність цих критеріїв деякі автори зараховують субтотальну алопецію як до середньотяжкої, так і до тяжкої форми захворювання [7]. Водночас

висловлюються думки, що на перебіг ГА впливають деякі клінічні (оніходистрофії, атопічні захворювання у хворих, тривалість захворювання) і лабораторні фактори (порушення тіолдисульфідного обміну і підвищення МДА) [4; 7; 8]. Проте ці дані не виходять за межі клінічних спостережень і не мають чіткої доказової бази.

**Мета** роботи — розробити клініко-лабораторні критерії, що визначають ступінь тяжкості і прогноз захворювання у хворих із різними формами ГА.

## Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 108 хворих на ГА різного ступеня тяжкості, з яких чоловіків було 65 (60,0 %), жінок — 43 (40,0 %). Середній вік становив  $(25,4 \pm 1,1)$  року. До I групи включено 53 пацієнти з локальною формою алопеції. Поодинокі рецидиви спостерігалися всього у 4 (7,5 %) хворих. Поздовжня покресленість і помутніння нігтьових пластинок виявлені у 3 (5,7 %) хворих. До II групи увійшли 36 осіб із середньотяжким перебігом захворювання. Тривалість облісіння —  $(3,5 \pm 0,1)$  року, рецидиви спостерігалися у 27 (75 %) пацієнтів, у середньому — 2,8 на одного пацієнта. Ламкість і поперечна покресленість нігтів зафіксована у 5 (13,9 %) пацієнтів. До III групи увійшло 19 хворих із тяжкою формою алопеції: субтотальна (10 осіб), тотальна (6), універсальна (3). Три-

валість захворювання —  $(5,8 \pm 0,7)$  року, неодноразові рецидиви (від 3 до 12) спостерігалися у 100 % обстежених, у середньому 4,8 на одного пацієнта. Оніходистрофії виявлені у 7 (36,8 %) хворих.

Для оцінки стану хворих ми використовували 28 показників: із них 14, які характеризують стан усіх ланок імунітету; 8 — що дозволяють аналізувати окисно-відновну активність тіолдисульфідної системи; 6 — що свідчать про наявність або відсутність ендогенної інтоксикації. Усі отримані результати обробляли за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях методів статистичного аналізу (коефіцієнти і таблиці взаємного зв'язку К. Пірсона і А. А. Чупрова) на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета Microsoft Excel, 2000 [9].

Ці методи дослідження сьгодні широко використовуються і опубліковані нами у попередніх роботах, в яких було показано, що у хворих із ГА існують серйозні порушення Т-клітинної ланки імунітету і тіолдисульфідного обміну, які призводять до ендогенної інтоксикації [10; 11].

На підставі власних спостережень і даних літератури виділено основні клінічні показники, які, на наш погляд, можуть відігравати певну роль в оцінці ступеня тяжкості й прогнозу захворювання: тривалість алопеції, вік, в якому вона почала-



**Таблиця взаємного зв'язку між частотою деяких клінічних показників, ступенем тяжкості й ефективністю лікування у хворих із гніздовою алопецією**

Досліджуваний кореляційний зв'язок	Статистичний показник			
	$\chi^2$	P	$K_{\Pi}$	$K_{\Psi}$
Тривалість захворювання і ступінь тяжкості алопеції	30,09	<0,0001	0,46679	0,44384
Вік хворого, в якому розпочалося захворювання, і ступінь тяжкості облісіння	18,71	<0,01	0,38428	0,2475
Ступінь тяжкості алопеції і результати лікування	75,77	$\leq 0,0001$	0,65844	0,49196
	50,67	$\leq 0,0001$	0,57609	0,41907
Наявність рецидивів і результати лікування	37,28	$\leq 0,0001$	0,52887	0,44063
	23,50	$\leq 0,0001$	0,43269	0,33937
Ураження нігтів і ефективність лікування	14,42	<0,001	0,44612	0,36487

*Примітка.* У табл. 1 і 2:  $\chi^2$  — різниця у ступені розподілу ознаки; P — ступінь вірогідності цих відмінностей;  $K_{\Pi}$  — коефіцієнт взаємного зв'язку П. Пірсона;  $K_{\Psi}$  — коефіцієнт взаємного зв'язку А. А. Чупрова. У чисельнику — найближчі результати лікування, у знаменнику — віддалені результати лікування.

ся, наявність рецидивів і оніходистрофії.

З-поміж лабораторних показників найінформативнішими у хворих були зміни імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), вмісту у сироватці крові SH-груп, рівня SH/SS red/ox потенціалу, а також малонового діальдегіду (МДА), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і середньомолекулярних пептидів (СМП,  $\lambda = 254$  нм). Це послужило підставою для дослідження наявності кореляційних взаємозв'язків між ними, ступенем тяжкості та результатами лікування захворювання.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз частоти розподілу ознак у різних групах хворих із ГА переконливо довів, що між ними, ступенем тяжкості облісіння і результатами лікування існує позитивна кореляція (табл. 1).

Найбільш тісний зв'язок виявлено між ступенем тяжкості алопеції й результатами лікування. Але ступінь тяжкості алопеції визначається, перш за все, тривалістю захворювання, меншою мірою — віком, в якому воно вперше виявилось. Так, у осіб із початком захворювання в дитячому віці, до 10 років, більше шансів на тривалий, тяжкий і рецидивний перебіг ГА.

Дуже важливим фактором, що визначає ступінь тяжкості захворювання і ефективність його лікування, є наявність рецидивів у анамнезі або під час лікування. Так, у осіб без рецидивів добрий результат може спостерігатися у 94,8 %, а відсутність ефекту практично виключена. У осіб із рецидивами захворювання добрий результат можливий тільки у 54,5 % випадків, а слабкий ефект або його відсутність — у 18,2 % пацієнтів. Так само пацієнти з ураженням нігтів мають тяжкий прогноз, ніж особи без оніходистрофії. Про це свідчить наявність кореляційного зв'язку середньої сили між наявністю

у хворих даної ознаки і результатами лікування.

До можливих лабораторних прогностичних показників належать рівні МДА, циркулюючих імунних комплексів, імунорегуляторний індекс CD4/CD8, вміст SH-груп і окисно-відновний SH/SS-коефіцієнт у білковій фракції сироватки крові, а також наявність середньомолекулярних пептидів у сироватці крові хворих на ГА.

Аналізуючи ці результати, можна з упевненістю сказати, що всі ці показники мають прогностичне значення в оцінці очікуваного терапевтичного ефекту в хворих (табл. 2). Найбільш виражений кореляційний зв'язок між результатами лікування, імунорегуляторним індексом CD4/CD8 і вмістом середньомолекулярних пептидів.

Виникає питання, чи достатньо для прогнозу захворюван-

**Таблиця коефіцієнтів взаємного зв'язку між найбільш демонстративними лабораторними показниками і ефективністю лікування**

Досліджуваний кореляційний зв'язок	Статистичний показник			
	$\chi^2$	P	$K_{\Pi}$	$K_{\Psi}$
МДА, мкмоль/л	8,96	<0,001	0,2454	0,2483
ЦІК, ум. од.	10,62	<0,001	0,3218	0,2991
Імунорегуляторний індекс CD4/CD8	22,19	$\leq 0,0001$	0,4333	0,3399
	29,63	$\leq 0,00001$	0,4745	0,3811
Коефіцієнт SH/SS red/ox	4,54	$\leq 0,3$	0,2124	0,1537
	6,93	$\leq 0,05$	0,2523	0,1844
Середньомолекулярні пептиди ( $\lambda = 245$ нм), ум. од.	15,82	$\leq 0,005$	0,3491	0,3221
	13,90	$\leq 0,007$	0,3463	0,2610
Поєднання клінічного (рецидиви) і 2–3 порушених лабораторних факторів	46,81	$\leq 0,0001$	0,5725	0,3491
	34,59	$\leq 0,0045$	0,5032	0,2912



ня тільки одного показника, адже спектр клініко-лабораторних показників у кожного пацієнта індивідуальний. Для вирішення цього питання ми досліджували комплекс ознак. Виявилося, що поєднання рецидивів захворювання у хворих і підвищення хоч би 2–3 лабораторних показників має більш високий ступінь кореляції з результатами лікування.

### Висновки

1. Такі клінічні ознаки, як наявність рецидивів гніздової алопеції, оніходистрофії, тривалість захворювання та лабораторні показники (ЦІК, МДА, імунорегуляторний індекс CD4/CD8, SH/SS red/ox коефіцієнт і СМП ( $\lambda = 254 \text{ нм}$ )), визначають ступінь тяжкості захворювання. Отже, вони мають реальне прогностичне значення для прогнозу перебігу і результату лікування захворювання.

2. При визначенні ступеня тяжкості гніздової алопеції доцільно враховувати не тільки площу випадіння волосся на го-

лові, але й вищезгадані лабораторні показники.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Калюжная Л. Д.* Обоснование патогенетического лечения круговидного облысения / Л. Д. Калюжная, Л. А. Деревянко // *Врачебное дело / Лікарська справа*. — 1992. — № 4. — С. 81-85.

2. *Анализ структуры заболеваемости детей дерматозами, выявленной по результатам консультативных приемов / В. И. Кулагин, И. В. Хамаганова, З. В. Войнич [и др.]* // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2000. — № 5. — С. 30-31.

3. *Элинон Е. Сан.* Дерматология / Е. Сан Элинон. — М., 2001. — 271 с.

4. *Болотная Л. А.* Очаговая и диффузная алопеция / Л. А. Болотная, Ю. С. Бобейко // *Международный медицинский журнал*. — 2002. — Т. 2, № 1-2. — С. 178-180.

5. *Basaravaj K. H.* Efficacy of treatment modalities in alopecia areata / K. H. Basaravaj // *Ann. Dermatol. Venerol.* — 2002. — Vol. 129. — P. 15514 (XX World Congress of Dermatology. Paris).

6. *Актуальная дерматология / под общ. ред. В. П. Адашкевича*. — М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. — 306 с.

7. *Суворова К. Н.* Гнездная алопеция. Ч. 2. Клиника и диагностика / К. Н. Суворова, А. Г. Гаджигороева // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 1998. — № 6. — С. 59-61.

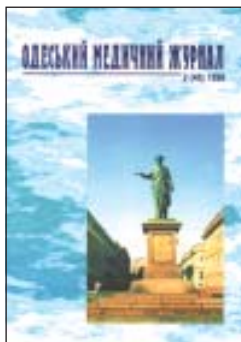
8. *Роль компонентов тиолдисульфидной системы и продуктов перекисного окисления липидов в формировании оксидативного стресса и дистресса при благоприятном и летальном исходе заболевания / Л. В. Юрлова, Н. В. Костюшова, В. А. Ратушенко [и др.]* // *Гомеостаз: физиология, патология, фармакология і клініка: 2-га міжнар. наук. конф. 28-29 вересня 2005 року*. — Одеса, 2005. — С. 178-184.

9. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Морион, 2001. — 408 с.

10. *Юрлова Л. В.* Некоторые вопросы этиологии и патогенеза гнездной алопеции / Л. В. Юрлова // *Журнал дерматологии и косметологии им. М. О. Торсуева*. — 2007. — № 1-2 (14). — С. 117-124.

11. *Юрлова Л. В.* Роль нарушений тиолдисульфидной окислительно-восстановительной системы и эндогенной интоксикации в патогенезе гнездной алопеции / Л. В. Юрлова // *Дерматология та косметология*. — 2007. — № 3 (37). — С. 29-34.

*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 618.174

Д. М. Железов

## ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ

Одеський державний медичний університет

Репродуктивна функція жінки починається з моменту менархе, що започатковує циклічні маткові кровотечі в анатомічно і фізіологічно нормальної жінки. Патологічні, або дисфункціональні, маткові кровотечі включають такі стани, як поліменорея, аменорея, дисменорея, міжменструальні (інтервальні) кровотечі, мено- і метрорагії, постменопаузальні кровотечі і кровотечі відміни [1–3].

Медикаментозна терапія може бути достатньо ефективною в лікуванні порушень менструальної функції. Успіх цієї терапії залежить від розуміння нормальної фізіології менструальної функції й ефекту різних лікувальних стратегій.

Згідно з класичною теорією фізіології менструації, поверхневий функціональний шар ендометрія втрачається під час менструації, і регенерація відбувається з підлеглого базального шару, що залишається інтактним. Проліферативні та секреторні зміни в ендометрії протягом менструального циклу контролюються не лише клітинними факторами, але й динамічними та інтерактивними процесами в органах ендокринної і репродуктивної систем. Будь-

яке порушення цих циклічних процесів може призвести до аномалій менструального циклу і дисфункціональних маткових кровотеч (ДМК).

Ендометрій є ендокринним органом, що відповідає на дію циркулюючих у крові естрогенів і прогестерону. Ці два найважливіші стероїдні гормони є достатніми для індукції росту і дозрівання ендометрія, необхідного для підтримки імплантації бластоцисти. Численні ефекти  $E_2$  опосередковуються через зв'язування його з естрогеновими рецепторами альфа ( $\alpha$ ) і бета ( $\beta$ ). Зв'язування стероїдних гормонів з ядерними рецепторами трансформує і активує гормонорецепторний комплекс, що дозволяє ДНК зв'язуватися зі специфічними гормонозалежними елементами й ініціювати наступну транскрипцію.

Однією з найважливіших функцій естрогенів є індукція синтезу їх власних та інших стероїдних гормональних рецепторів — відновлення. Естрогенові рецептори досягають максимальної концентрації у середній і пізній проліферативній фазах менструального циклу. Максимальна індукція прогестеронових рецепторів відбува-

ється у пізню проліферативну фазу. Потім прогестерон блокує механізм відновлення естрогенових рецепторів та інгібує  $E_2$ -індуковану генну транскрипцію. Достатня кількість прогестеронових рецепторів зберігається протягом лютеїнової фази для підтримки реакції ендометрія та індукції децидуалізації.

Гени-мішені  $E_2$ -рецепторного комплексу кодують синтез численних протеїнів, зокрема структурних білків, ензимів, факторів росту. Відносна роль альфа- і бета-рецепторів ендометрія остаточно не з'ясована. Ефект естрогенної стимуляції полягає в індукції синтезу ДНК і мітотичної активності, що призводить до проліферації залоз і строми ендометрія.

Прогестерон також здійснює численні біологічні ефекти, опосередковані через свої рецептори. Він гальмує синтез власних і естрогенових рецепторів, хоча значна кількість прогестеронових рецепторів залишається протягом лютеїнової фази циклу для підтримки дозрівання і секреторної диференціації ендометрія. Основним його ефектом є протидія метаболічній активності естрогенів і



супресія ДНК-синтезу в клітинах ендометрія, що призводить до зменшення мітозів у клітинах. Прогестерон також відповідає за активну індукцію синтезу різних цитоплазматичних ензимів, секрецію протеїнів, таких як пролактин-залежний і прогестерон-залежний ендометріальні пептиди в децидуалізованих стромальних клітинах; за стабілізацію лізосом — всі ці фактори можуть відігравати важливу роль на початку менструації.

Завдяки ангиогенезу відбувається репарація ендометрія після менструації і підтримка клітинної проліферації для відновлення росту протягом фолікулярної фази. Цей процес підтримується і підсилюється численними факторами росту. Важливу роль відіграє судинний епітеліальний фактор росту (VEGF). Експресія м-РНК VEGF індукується  $E_2$  і збільшується від ранньої проліферативної фази до секреторної. Зростання експресії протягом циклу свідчить про промисливу роль VEGF у рості та скручуванні спіральних артерій. Зміни в експресії VEGF виявляються у жінок із патологічними матковими кровотечами, що також підтверджує їх роль у патогенезі менорагії [1–7].

Враховуючи складність і варіабельність механізмів регуляції менструації та їх порушень, зрозуміло, що дисфункціональні маткові кровотечі можуть виникати і за відсутності органічної патології. Тривала естрогенна стимуляція може сприяти надмірному кровопостачанню і асинхронному розвитку ендометріальних залоз, строми і кровоносних судин. Будь-яке порушення продукції прогестерону може також суттєво впливати на залози, строму і кровоносні судини ендометрія.

Дисфункціональні маткові кровотечі (ДМК) — це симптомокомплекс, який включає будь-які прояви патологічних маткових кровотеч за відсутності вагітності, пухлин, інфекції або іншої внутрішньоматкової патології.

Здебільшого ДМК спричинені ендокринною дисфункцією, що пригнічує нормальну овуляцію.

Найчастішою причиною ДМК є скасування дії естрогенів або естрогенні кровотечі прориву в ановуляторних пацієнток. Відсутність прогестерону інгібує синтез ДНК і мітози, а естрогенна проліферативна відповідь спричинює ріст стромальних клітин, що порушує цілісність стромального матриксу, і ендометрій відшаровується під час патологічної кровотечі. Іншим патогенетичним фактором ДМК може бути відсутність координації вазоконстрикції та звільнення ензимів, який існує в нормальному прогестерон-стимульованому ендометрії. Відсутність прогестеронової стимуляції металопротеїназу збільшує активність ендотеліну-1, що спричинює вазоспазм. Лізосомальні ферменти звільнюються у надмірній кількості за відсутності прогестеронової стабілізації мембран лізосом і сприяють структурним порушенням.

Гемостаз в ендометрії, що кровоточить, залежить як від коагуляційних механізмів із тромбоутворенням у поверхневих кровоносних судинах, так і від вазоконстрикції спіральних артерій, а також від генералізованого спадання («колапсу») ендометрія з компресією судин, що кровоточать. Тому відсутність координації цих механізмів призводить до нерегулярних і часто надмірних кровотеч. Об'єм крововтрати прямо корелює з рівнем естрогенної стимуляції. Хронічно високий рівень естрогенів, що спостерігається при ожирінні, хронічній ановуляції, у жінок в перименопаузі спричинює найбільшу крововтрату при ДМК.

Безперешкодна естрогенна стимуляція з часом може призводити до гіперпластичної відповіді в проліферативному ендометрії. У гіперплазованому ендометрії через 10–20 років можуть розвинути атипові й злоякісні зміни.

Стан хронічної ановуляції є результатом безперешкодної

естрогенної стимуляції ендометрія з нерегулярними кровотечами і може мати численні ендокринні причини. Гіпер- і гіпотиреоїдизм, гіперпролактинемія, гормонпродукуючі пухлини яєчника, синдром Кушинга та інші ендокринні синдроми можуть спричинити ановуляцію.

Первинна причина ДМК — синдром хронічної ановуляції, який ще має назву синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Будь-який дисбаланс у пульсаційному вивільненні гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) гіпоталамусом, синтезі та вивільненні фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів гіпофізом або продукції яєчником естрадіолу, андрогенів і прогестерону може порушити тонкий баланс індукції циклічної овуляції та нормальну менструальну функцію. Екзогенна продукція андрогенів наднирковими залозами й естрогенів в жировій тканині спричинює подібну клінічну картину [1; 5; 6].

Патологічні кровотечі, асоційовані з овуляторним циклом, потребують уважного диференційного діагнозу. Пацієнтки на межах репродуктивного періоду як у перименопаузі, так і в перименопаузі потребують уважного обстеження для виявлення причини кровотечі.

Хоча більшість випадків ДМК спричинені ановуляцією, гістологічні дослідження свідчать про те, що 15–20 % пацієнток із ДМК мають секреторні перетворення в ендометрії, що є доказом періодичної, якщо не регулярної, овуляції. Отже, пацієнтки з «овуляторними ДМК», ймовірно, мають певну органічну патологію, тобто ці кровотечі не є справжніми дисфункціональними матковими кровотечами. Дані літератури свідчать про те, що при гістологічному дослідженні ендометрія у пацієнток із ДМК гіперплазію ендометрія виявляють у 63 % випадків, секреторний ендометрій — у 17 %, несекреторний ендометрій (проміжний, постменструальний, атрофічний) — у решті 20 % випадків.



Отже, близько 17 % пацієнок із ДМК мають нормальну циклічну гормональну функцію і овуляцію перед дослідженням ендометрія. Крім гістологічної верифікації, документація овуляції може здійснюватися з допомогою вивчення рівнів естрогенів, прогестерону, ЛГ, вимірювання базальної температури. Рівень прогестерону в сироватці крові понад 3 нг/мл у лютеїнову фазу циклу свідчить про овуляцію.

Найкращі можливості в неінвазивній діагностиці причин патологічних маткових кровотеч надає трансвагінальна ультрасонографія.

У жінок у постменопаузі в нормі товщина М-еха при ультрасонографії не повинна перевищувати 4–5 мм, а у жінок у пременопаузі та в репродуктивному періоді в ранню проліферативну фазу не повинна бути більше 10 мм. Гормонозалежні постменопаузальні маткові кровотечі можуть бути наслідком ендогенних або екзогенних гормональних ефектів. Проліферація ендометрія у пацієнок у постменопаузі, які не одержували екзогенної гормональної терапії, може бути спричинена ендогенною продукцією естрогену, що синтезується у жировій тканині. Естрон є периферичним конверсійним продуктом слабого андрогенного попередника андростендіону (85 % надниркового, 15 % — яєчникового походження).

Пацієнтки з овуляторними патологічними матковими кровотечами найчастіше мають внутрішньоматкову патологію — поліпи, міоми матки, аденоміоз, аномальну структуру ендометрія. Візуалізація цих структур покращується у преовуляторний період, коли М-ехо має виразну трилінійну форму, і погіршується у секреторну фазу циклу.

Інвазивні методи діагностики включають біопсію ендометрія, фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання порожнини матки і гістоскопію.

Хламідійна інфекція може спричинювати аномальні маткові кровотечі, особливо у пацієнок, які використовують оральні

контрацептиви. У пацієнок із ДМК виявляли штами *Mobiluncus*, резистентні до оральної терапії метронідазолом.

Менорагія може бути раннім симптомом у пацієнок із субклінічним гіпотиреозом. Корекція гіпотиреозу нормалізує менструальну функцію у таких жінок. Наводяться дані, що лігація маткових труб може спричинити аномальні маткові кровотечі, особливо у жінок, що перед стерилізацією вживали оральні контрацептиви, а не застосовували внутрішньоматкові контрацептиви (ВМК).

Рідкісною причиною овуляторних кровотеч можуть бути артеріовенозні аномалії, що підтверджуються даними тазової ангіографії.

Метою лікування ДМК є припинення і контроль кровотечі, профілактика її наступних епізодів і наслідків. Вибір методу лікування (медикаментозне або хірургічне) залежить від стану хворої. Якщо наявні порушення гемодинаміки, пацієнтка потребує стабілізації життєвих функцій і ургентного фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання слизової оболонки матки. Видалення гіперплазованого ендометрія і кров'яних згустків викликає тимчасове припинення кровотечі. Якщо кровотеча є помірною, можливе застосування медикаментозної терапії.

Нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори циклооксигенази знижують синтез простагландинів, отже, вони можуть бути корисними для зменшення менорагії. Диклофенак, диклоберл, німесил, моваліс призначають орально або ректально у середньотерапевтичних дозах за 7–10 днів до початку менструації.

При розладах коагуляції призначають антифібринолітичні агенти ( $\epsilon$ -амінокапронова, транексамова кислоти).

Поширеним методом контролю за ДМК є призначення комбінованих оральних контрацептивів (КОК) у гемостатичному режимі. Прийом КОК викликає атрофічні зміни в ендометрії вна-

слідок супресії дії гонадотропінів і пригнічення синтезу власних стероїдних гормонів.

Агоністи ГнРГ (золадекс, госелерин, декапептил) регулюють синтез ФСГ і ЛГ і викликають «медикаментозну кастрацію». Відміна ендогенної стероїдної стимуляції спричинює атрофію ендометрія. Агоністи ГнРГ можуть призначатись у різних режимах (інтраназально, підшкірно, інтрамускулярно 1 раз на місяць або у вигляді імплантів), але вони не можуть швидко зупинити кровотечу. Для адекватної супресії продукції гонадотропінів і стероїдогенезу необхідно 2–4 тиж. Тривале призначення ГнРГ внаслідок розвитку гіпоестрогенного стану збільшує ризик остеопорозу, отже, потребує зворотного лікування естроген-гестагенними препаратами для профілактики втрати кісткової маси.

Враховуючи, що більшість пацієнок із ДМК мають хронічну ановуляцію і безперешкодну естрогенну стимуляцію ендометрія, медикаментозне лікування з гестагенними компонентами є одним із ключових. Необхідна кількість прогестерону залежить від віку пацієнтки. Адекватна гестагенна стимуляція зменшує синтез ДНК, клітинну проліферацію, виснажує естрогенові рецептори і збільшує конверсію  $E_2$  у менш активний естрогену сульфат. Ці ефекти індукують дозрівання ендометрія, загоєння поверхневих розривів, стабілізують стромальний матрикс і припиняють кровотечу. Відміна прогестерону після адекватної терапії приводить до помірної менструальноподібної кровотечі відміни, що припиняється самостійно. Доза і тривалість гестагенної терапії повинна викликати повну секреторну трансформацію. Хоча повного пригнічення естрогенних ефектів звичайно не відбувається й острівці проліферативного ендометрія можуть залишатися.

Серед гестагенів найчастіше використовують похідні 17-гідроксипрогестерону (медрокипрогестерон ацетат і мегестрол





ацетат, дуфастон, 10–40 мг/добу, протягом не менше 12–14 днів, Депо-Провера) і 19-нортестостерону (норетиндрон ацетат, орґаметрил, 5 мг/добу).

У дівчат-підлітків тривалі надмірні кровотечі можуть оголювати базальний ендометрій і не відповідати на дію прогестинів. Кюретаж для контролю кровотечі в цих випадках протипоказаний, тому що травма базального шару ендометрія кюреткою може призвести до розвитку внутрішньоматкових адгезій (синдрому Ашермана). Тому в цих випадках застосовують естрогенний гемостаз (кон'юговані естрогени 25 мг кожні 4 год до припинення кровотечі) з контролем коагуляції. Оральні кон'юговані естрогени і прогестерон можуть використовуватися для індукції кровотечі відміни.

При виявленні атипової гіперплазії ендометрія у пацієнок, які бажають зберегти репродуктивну функцію, призначають медроксипрогестерон ацетат (30 мг/добу) або мегестрол (40 мг/добу) протягом 3 міс. із наступним моніторингом стану ендометрія (ультрасонографія, біопсія через 3 і 6 міс.). При персистенції гіперплазії ендометрія призначають більші дози прогестинів (мегестрол, 20–160 мг/день протягом 6 міс., Депо-Провера, Депостат).

Альтернативним методом гестагенної терапії ДМК і менорагій є введення левоноргестрел-звільнюючої внутрішньоматкової системи.

Під нашим спостереженням знаходилося 45 пацієнок віком 25–45 років, які скаржилися на надмірні менструальні кровотечі (менорагії). У всіх пацієнок в анамнезі були аборти та (або) пологи. У 12 із них спостерігалися міжменструальні кровотечі, у 15 — дисменорея. У минулому 10 пацієнок використовували мідьвмісні ВМК, 15 — комбіновані оральні контрацептиви, решта — бар'єрні методи, сперміциди або перерваний статевий акт. Усім пацієнткам детально роз'яснювали переваги ВМК «Мірена», механізм її контрацептивного і ліку-

вального ефекту. Тяжкої соматичної патології серед обстежених жінок не виявлено. Серед гінекологічних захворювань 15 жінок мали 1–3 невеликі інтрамуральні міоми до 1,5 см в діаметрі, 9 — аденоміоз, 8 — зовнішній ендометріоз, 14 — гіперпластичні процеси ендометрія (проста і складна гіперплазія без атипії). Решта пацієнок мали хронічні запальні захворювання статевих органів. Дванадцять пацієнок раніше з метою стабілізації ендометрія одержували оральні гестагени або агоністи ГнРГ нетривалими курсами без суттєвого ефекту.

Перед введенням ВМК «Мірена» усім пацієнткам було проведено загальне і спеціальне клініко-лабораторне обстеження, бактеріоскопічне дослідження піхвових виділень і цитологічну діагностику, трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого таза (виключення поліпів, субмукозних і великих інтрамуральних вузлів, атипичних змін ендометрія), за показаннями — кольпоскопію, гістероскопію, біопсію ендометрія, коагулограму, печінкові проби, протейнограму, ліпидограму, гормональний профіль. Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрія й експресію ним естрогенових і прогестеронових рецепторів вивчали за допомогою наборів антитіл фірми DAKO Cytomation (Данія) згідно зі стандартним протоколом. Позитивна експресія прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія була підставою для призначення левоноргестрел-вмісної внутрішньоматкової системи.

Контрольне обстеження пацієнок проводили через 1, 3, 6 і 12 міс. Після введення ВМК «Мірена» більшість (29) пацієнок відзначали незначні кров'яні виділення. У 12 жінок через 6–9 міс. застосування «Мірени» розвинулась аменорея. У решти пацієнок зберігалися незначні менструальноподібні виділення з регулярними інтервалами.

Контрольне ультразвукове дослідження, біопсія ендомет-

рія та, у разі необхідності, контрольна гістероскопія продемонстрували позитивний ефект лікування гіперпластичних процесів ендо- і міометрія.

Отже, левоноргестрел-звільнююча внутрішньоматкова система може бути використана з метою профілактики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія. До переваг методу належить позитивний ефект при лікуванні патологічних маткових кровотеч, невеликих інтрамуральних міом матки, аденоміозу.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні віддалених наслідків застосування ВМК «Мірена», у тому числі її неконтрацептивних лікувальних ефектів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Оперативна гінекологія / В. М. Запорожан. — Одеса : ОДМУ, 2007.
2. Захаренко Н. Ф. Гормонотерапія в комплексном леченни бесплодия у женщин с аденомиозом / Н. Ф. Захаренко // Здоровье женщины. — 2008. — № 2 (34). — С. 61-63.
3. Дубініна В. Г. Оцінка стану ендометрія у жінок репродуктивного віку: альтернативні підходи / В. Г. Дубініна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 65-68.
4. Жук С. И. Эхографическая характеристика LNG-IUS / С. И. Жук // Здоровье женщины. — 2008. — № 4 (36). — С. 41-44.
5. Тихомиров А. Л. Новый принцип лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. — М. : МГСМУ, 2006. — 48 с.
6. Levonorgestrel-releasing system compared with other methods of reversible contraceptives / R. S. French, F. M. Kowan, D. Mansour [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 107. — P. 1218-1225.
7. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia / R. Hurskainen, J. Teperi, P. Rissanen [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 273-277.





УДК 614.2:378.661(477.74)"451,85"

О. В. Козаченко, Б. М. Стречень, В. І. Ткачук,  
В. С. Бірюков, О. Є. Міріц

## КАФЕДРА СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ ТА МЕДИЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ОДМУ В ПЕРІОД 2003–2008 РР. (ДО 85-РІЧЧЯ КАФЕДРИ)

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Організація й відкриття самостійної кафедри соціальної гігієни (СГ) в Одеському державному медичному інституті датується 1923 роком. Засновником й першим завідувачем її був Л. В. Громашевський — епідеміолог із світовим ім'ям, організатор охорони здоров'я (ОЗ) й медичної освіти в Україні, зокрема на Одещині, затверджений у вченому ступені доктора соціальної медицини (СМ) (1925) та званні професора по кафедрі СГ (1927) зі збереженням посади професора кафедри епідеміології [5; 8].

За цілями, завданнями, змістом у розвитку кафедри протягом 85 років простежується 4 періоди, пов'язаних з реформуванням медичної науки й освіти у країні, розвитком соціальної гігієни та вищого медичного навчального закладу в Одесі. За радянських часів — перші 3 періоди:

— самостійна кафедра СГ (1923–1941); завідувачі: д-р СМ, проф. Л. В. Громашевський; проф. І. Л. Дайліс;

— кафедра організації ОЗ (1941–1965); завідувачі: проф.

І. Л. Дайліс; д-р мед. наук П. Н. Чорнобров;

— кафедра СГ та організації ОЗ (1966–1991); завідувачі: д-р мед. наук, проф. П. Н. Чорнобров; канд. мед. наук, доц. А. Г. Кравченко; д-р мед. наук О. І. Міцкевич; д-р мед. наук, проф. Д. В. Тінтюк.

За роки суверенної України (з 1991 р. до теперішнього часу) — 3 підперіоди 4-го етапу:

— кафедра СМ та організації ОЗ з курсом історії медицини (1991–1997); завідувачі: доктори медичних наук, професори Д. В. Тінтюк і В. О. Колоденко;

— кафедра загальної гігієни й СМ та організації ОЗ (1998–2000); завідувач — д-р мед. наук, проф. В. О. Колоденко;

— кафедра СМ, управління та організації ОЗ (2000–2006), а з 2006 р. до теперішнього часу — СМ та медичного менеджменту; завідувачі: д-р мед. наук, проф. В. І. Журавель; канд. ек. наук, доц. Б. М. Стречень; канд. мед. наук, доц. В. С. Бірюков.

Вперше ця періодизація була розроблена О. В. Козаченко й оприлюднена в 2000 р. у вступній лекції до курсу «Істо-

рія медицини» (ІМ), а в 2003 р. — у публікації, присвяченій 80-річному ювілею кафедри [5]. На даному етапі доповнена інформація про 4-й період (з 2006 р.).

**Мета** роботи — продовжити історіографію кафедри СМ ОДМУ, викладену у 2003 р. за період 1923–2003 рр. до 80-річного ювілею [5], показати досягнення колективу за останній п'ятирічний період до 85-ї річниці (2003–2008 рр.).

**Методи** — історико-інформативний і системного підходу.

### Результати дослідження та їх обговорення

Спочатку викладу представляємо персоналії завідувачів кафедри у період 2003–2008 рр., які визначили головні напрямки діяльності кафедри, спрямували зусилля співробітників на виконання завдань і досягнення мети.

В. І. Журавель (2000–2005). Народився 1950 р. [18]. Закінчив Ленінградський санітарно-гігієнічний медінститут. Ленінградський період (1974–1980): аспірантура (1974–1977) і робота асистентом кафедри СГ та організації ОЗ в означеному інституті під керівництвом проф.



К. І. Журавльової (1977–1980). Київський період (1980–2000): робота у відділі післядипломної освіти управління навчальних закладів МОЗ України (1980–1985); захист кандидатської дисертації (1984); доцент кафедри управління ОЗ КМАПО (1985–2000), з 1998 р. — на посаді професора. Докторська дисертація «Обоснование оптимизации моделей системы управления и управленческой деятельности в здравоохранении (на примере крупного города, областного и районного центров)» захищена у 1995 р. Одеський період (2000–2005): завідувач кафедри СМ, управління та економіки ОЗ; у званні професора затверджений 18.10.2001 р. Наукові спрямування близько 160 праць: основи управління, організація та реформування системи ОЗ, ІМ.

Б. М. Стречень (2005–2006). Народився 1937 р. у Прилуках Чернігівської області. Закінчив Одеський педагогічний інститут ім. К. Д. Ушинського за спеціальністю анатомія та фізіологія людини (1963), кандидат економічних наук (1974). Трудова діяльність пов'язана з педагогічною (педагогічний стаж — 54 роки), комсомольською та партійною роботою: секретар комітету комсомолу Одеського педагогічного інституту (1962–1963); перший секретар Центрального райкому комсомолу м. Одеси (1964–1965); інструктор відділу пропаганди та агітації Одеського обкому партії (1965–1966); секретар Одеського обкому комсомолу (1967–1968); другий секретар Одеського обкому комсомолу (1968–1970); заступник завідувача відділу пропаганди та агітації Одеського обкому партії (1971–1973); перший секретар Центрального райкому партії м. Одеси (1974–1980); завідувач відділу пропаганди та агітації Одеського обкому партії (1980–1984); секретар виконкому Одеської обласної Ради народних депутатів (1984–1990); заступник голови Одеської обласної Ради

народних депутатів (1990–1991); перший заступник губернатора Одеської області (1991–1994); завідувач кафедри економіки ОДМУ (1994–2000); доцент кафедри СМ, управління та економіки ОЗ (2000–2005); завідувач цієї кафедри (2005–2006); з 2006 р. до теперішнього часу — доцент кафедри СМ та медичного менеджменту ОДМУ. Наукові спрямування: економіка та управління ОЗ, педагогіка вищої школи, історія медичної освіти.

В. С. Бірюков (з 2006 р. до теперішнього часу). Народився 1948 р. у Вінниці. Закінчив Мінський державний медичний інститут (1973) за спеціальністю педіатрія. Трудова діяльність: ординатор дитячої залізничної лікарні в Кишиневі (1974–1977); клінічний ординатор (1977–1979) і асистент (1979–1986; 1990–1995) кафедри дитячих хвороб ОДМІ ім. М. І. Пирогова; головний педіатр Мальдівської Республіки (1986–1990) й національного госпіталю Мальдівської Республіки (1995–2000); керівник відділу позавідомчого контролю якості МД Муніципальної лікарняної каси м. Одеси (2000–2006); сумісник на посаді доцента кафедри СМ, управління та економіки ОЗ ОДМУ (2001–2006). Кандидат медичних наук за спеціальністю педіатрія (1984), доцент кафедри СМ, управління та економіки ОЗ ОДМУ (2005). Лікарський стаж — 35 років, педагогічний — 20 років. Автор наукових праць з педіатрії, СМ, історії медицини, педагогіки вищої медичної школи. Продовжує роботу над докторською дисертацією на тему: «Управління якістю МД на основі вимог міжнародних стандартів серії ISO 9000». Член координаційної Ради по роботі з лікарняними касами при Одеському обласному управлінні ОЗ та першої в Україні акредитаційної комісії з оцінки лікувально-профілактичних закладів на відповідність міжнародним стандартам якості, експерт Південноукраїнського центру фонду «Україна

— США». Спрямування більше ніж 70 наукових праць, серед яких 3 монографії, — педіатрія, адаптація міжнародних стандартів якості серії ISO 9000:2000 до практичної діяльності ОЗ, якість освітніх технологій вищої медичної школи.

Сучасний науково-педагогічний колектив кафедри — це висококваліфіковані фахівці з СМ та організації ОЗ, історії медицини, основ економічної теорії та права: 7 доцентів, з яких 5 кандидатів медичних наук, 1 кандидат наук із державного управління, 2 кандидати економічних наук; 3 старших викладачі, з яких 1 кандидат медичних наук і 2 фахівці з економіки ОЗ; 3 асистенти — 2 фахівці з СМ та організації ОЗ, історії медицини й 1 з основ права — усі з відповідною вищою освітою. Допоміжний склад: 3 лаборанти, з яких 1 старший.

До головних напрямків діяльності кафедри належать навчально-педагогічна, організаційно-методична й виховна робота зі студентами та слухачами; науково-дослідна робота; підготовка у системі післядипломної освіти управлінського та медичного персоналу, соціальних працівників для органів і закладів ОЗ; інтеграція з органами й закладами ОЗ з питань організації, реформування існуючої системи ОЗ, обґрунтування фінансово-економічної та медико-правової схем-моделей її функціонування; зовнішні комунікації з іншими навчальними закладами з організаційно-управлінських, навчально-методичних і науково-консультативних проблем.

Кафедра здійснює підготовку на додипломному етапі студентів I–VI курсів медичного, стоматологічного та фармацевтичного факультетів, а на післядипломному етапі — клінічних ординаторів і лікарів-інтернів.

Нормативні курси додипломного етапу:

— для студентів I–VI курсів медичного, стоматологічного та







Колектив кафедри соціальної медицини й медичного менеджменту ОДМУ (Одеса, 2008 р.). Зліва направо: завідувач кафедри доц. В. С. Бірюков, доц. А. Г. Кравченко, доц. С. В. Мокієнко, ст. викл. О. В. Козаченко, лаборант Ж. О. Ковальська, доц. В. І. Ткачук, асист. Е. О. Піддубна, доц. Б. М. Стречень, ст. викл. О. Є. Міріц

фармацевтичного факультетів:

- 1) ІМ (кредитно-модульна система організації навчального процесу (КМСОНП); стандартна вітчизняна система навчання (СВСН));
- 2) правознавство;
- 3) основи економічної теорії (КМСОНП; СВСН);
- 4) економічна теорія;
- 5) біостатистика (КМСОНП);
- 6) СМ та організація ОЗ (КМСОНП — з 2008/2009 навчального року; СВСН);
- 7) СМ та організація (управління) ОЗ;
- 8) економіка ОЗ;
- 9) економіка ОЗ; маркетинг та менеджмент; — для студентів відділення «сестринська справа» медичного факультету:
  - 1) ІМ та медсестринство;
  - 2) соціальна медицина та основи медичної статистики;
  - 3) економіка ОЗ; маркетинг медичних послуг;
  - 4) менеджмент і лідерство в медсестринстві; — для студентів відділення «стоматологія ортопедична»:
    - 1) правознавство;
    - 2) основи конституційного права України;
    - 3) основи економічної теорії.

На післядипломному етапі проводиться підготовка клінічних ординаторів з менеджменту та маркетингу в ОЗ; лікарів-інтернів з економіки та фінансування сімейної медицини.

На кафедрі викладаються курси та цикли для студентів — елективні курси з основ менеджменту і маркетингу в ОЗ, ІМ, СМ, економіки ОЗ, правових аспектів лікарської діяльності; управлінського персоналу — ПАЦ, цикли ТУ (спільно з кафедрою морської медицини); сімейних лікарів — тематичні цикли з нормативних курсів; соціальних працівників — курси підвищення кваліфікації.

З урахуванням професійних напрямків викладання дисциплін представники кафедри вважають себе послідовниками наукових традицій Л. В. Громашевського, який заснував напрямок у медицині щодо залежності рівня та якості здоров'я населення від впливу соціально-епідеміологічних та інших факторів; напрямку в управлінні, сформованого організатором ОЗ України у 50–60-ті роки ХХ ст. П. Л. Шупиком на базі комплексного підходу

до цього процесу за чотирма технологічними фазами, тощо; напрямку впровадження в ОЗ елементів системи управління якістю надання МД за міжнародними стандартами серії ISO 9000–2000; традицій історико-медичних досліджень, методології й методики викладання ІМ П. Ю. Заблудовського та української київської історико-медичної школи О. А. Грандо і Б. П. Криштопи; представників теорії трудової вартості, заснованої А. Смітом і Д. Рікардо (XVIII ст.) та сучасної теорії граничної корисності.

Удосконалюється навчально-педагогічний процес [1; 12; 13; 22; 23]. У повному обсязі розроблені навчально-методичні матеріали [10; 16; 19; 21]. Упроваджено тестові форми контролю у режимі «КРОК-1». Сформовано комп'ютерний клас з використанням Інтернету. На лекціях проводяться мультимедійні презентації.

З 2004 р. формувалися матеріали для впровадження КМСОНП за вимогами Болонської декларації [10; 23]. Слід відзначити, що за минулий час вирішено більшість питань з організації навчально-методично-



го процесу дисциплін, що викладаються на першому курсі — ІМ [12], та основи економічної теорії [23]. Ця робота продовжується, у т. ч. за дисциплінами ІV–V курсів (СМ та організація ОЗ; біостатистика). Вперше в Україні співробітниками кафедри запропонована концепція індикаторів якості педагогічного процесу, представлена на щорічній педагогічній конференції у Тернополі (2008) [1].

Серед наукових напрямків науково-дослідної діяльності кафедри можна виділити проблеми реорганізації діяльності й оптимізації управління систем МД в умовах ринкової трансформації суспільства; репродуктивного потенціалу Південного регіону України; якості у системі ОЗ України в умовах ринкових перетворень. За період 2003–2005 рр. під науковим керівництвом завідувача кафедри, д-ра мед. наук, проф. В. І. Журавля на кафедрі виконана самостійна держбюджетна НДР «Реорганізація діяльності й оптимізація управління систем МД в умовах ринкової трансформації суспільства» за номером держреєстрації 0100U006458.

Обґрунтовані організаційно-економічні та правові аспекти управління систем МД в умовах ринкової трансформації суспільства. Одержані результати використані при підготовці 5 програм із функціонування медичної служби прикордонних військ України (МС ПВУ), 27 проектів наказів і 6 розпоряджень у системі МС ПВУ; матеріалів до Колегій МОЗУ у 2004 і 2005 рр. (довідка МОЗ України від 26.11.2004 р. № 0801–35/2837), а також при підготовці нової редакції проекту «Положення про МОЗ України» (довідка МОЗ України про впровадження від 24.09.2003 р. № 1.06–100). Розроблені 3 методичні рекомендації: «Медико-соціальне дослідження сім'ї, яка має дитину першого року життя» [6], «Нова практика: про доцільність впровадження структурно-

функціональної моделі ПМСД (сімейної медицини) на засадах суспільно-солідарної відповідальності територіальних громад» [17], «Порядок організації роботи та взаємодії лікарняних кас з державно-комунальними медичними закладами та сімейними лікарями» [20]; 7 інструктивно-методичних вказівок, використовуваних у функціонуванні Держжордонів України, МОЗ АР Крим; пакет навчально-методичного забезпечення педагогічного процесу на кафедрах СМ, управління і економіки ОЗ ОДМУ і Кримського державного медичного університету при викладанні «Основ права», «СМ та організації ОЗ» та «Економіки ОЗ».

У періодичних фахових виданнях опубліковано 3 статті [7; 9; 22]. Впроваджено у практику ОЗ 5 актів у різних областях країни. Три акти від 2005 р. щодо організації та проведення поетапної сімейної диспансеризації диференційовано за групами ризику сімей з виникнення випадків захворювань і смерті немовлят в Ізмаїльському, Кілійському і Татарбунарському районах Одеської області [6] із такими результатами й ефективністю впровадження відповідно за указаними районами: зниження рівня смертності немовлят на 27,07; 40,72 і 50,83 %; показника смертності немовлят нижче середнього по сільських районах у 1,06; 1,42 та 1,51 разу.

Два акти від 2007 р. за виданими В. С. Бірюковим і співавторами методичними матеріалами (2004, 2005):

1) з організації зовнішнього аудиту системи якості надання платних медичних послуг застрахованим пацієнтам;

2) з механізму управління якістю надання платних медичних послуг на основі міжнародних стандартів якості серії ISO 9000 : 2000.

При цьому впроваджено моніторинг якості медичних послуг; скорочені терміни обстеження у поліклініці втричі; під-

вищилася задоволеність пацієнтів до 93 % проти 45 % у контрольній групі; отримано додатковий дохід на суму більше 40 тис. грн; термін стійких партнерських відносин із страховою організацією «МБК» сягає більше 5 років.

Співробітники кафедри брали участь у виконанні розділу єдиної комплексної науково-дослідної університетської програми «Обґрунтування оптимізаційної організаційно-управлінської моделі регіональної репродуктивної служби» (2003–2005; відповідальний виконавець — д-р мед. наук, проф. В. І. Журавель; науковий керівник — д-р мед. наук, академік АМН України В. М. Запорожан).

Також брали участь у створенні національної моделі первинної медико-соціальної допомоги (ПМСД) і проекту «Матра-3», розділу «Роль соціального працівника в наданні ПМСД населенню України» (2005).

У 2006 р. продовжена практика виконання науково-пошукових тем з актуальних проблем сучасності: «Репродуктивний потенціал Південного регіону України: стан та організаційно-управлінські заходи щодо його покращання» (2006). Наукове керівництво забезпечував в. о. завідувача кафедри, канд. ек. наук, доц. Б. М. Стречень. Використання сучасних методів стратегічного планування, зокрема SWOT-аналізу, дозволило розробити рекомендації для підвищення результативності та ефективності державної політики у галузі збереження репродуктивного здоров'я населення України. Одержані результати також були використані при підготовці блоків управлінських стандартів для розв'язання типових проблем за показником результат / вартість; нормативно-правової бази введення страхової медицини та багатоканального фінансування, створення умов для розвитку сімейної медицини, удосконалення економічних методів управління; технічного



опису «Будинок-клініка для людей похилого віку. Одеса. Україна» згідно з розробкою Х. Спіренбурга, ZvH (27.11.2006 р.).

З 2007 р. колектив кафедри розпочав розробку науково-теоретичного і практичного обґрунтування основних механізмів управління якістю у чинній системі ОЗ України в умовах ринкових перетворень у рамках самостійної держбюджетної науково-дослідної теми «Тотальне управління якістю в системі ОЗ України» (2007–2011) за номером держреєстрації 0106v010825 (наукове керівництво — в. о. завідувача кафедри, канд. мед. наук, доц. В. С. Бірюков). Актуальність обраної теми зумовила можливість кафедри співпрацювати у теоретичних і практичних аспектах з департаментом управління якістю МОЗ України, увійти до складу робочої групи МОЗ України, впровадити низку пропозицій до «Концепції якості МД» МОЗ України (Наказ МОЗ України № 116). У рамках даної тематики підписані договори про співпрацю з міською Госпрозрахунковою поліклінікою, службою Медицини катастроф, університетською клінікою. Кафедра включена в розробку міжнародного проекту «МАТРА UA 15174» (2007–2010), присвяченого посиленню соціальної допомоги особам похилого віку і хронічним хворим. За результатами розроблені науково-медичні програми з SGS «Україна» з проведення адаптації міжнародних стандартів серії ISO 9000 з управління якістю МД; складений проект поліпшення догляду за людьми похилого віку на рівні громад за підтримки програми «МАТРА» (Українсько-Нідерландський проект) 06–09.11.2007 р.

За останні п'ять років успішно пройшли офіційний захист і затвердження ВАК України чотири здобувачі ступеня кандидата наук із дисертаційними роботами за спеціальністю «механізми державного управління» — 25.00.02 — В. П. Меґедь

(2004), С. О. Козуліна (2004) [14], В. Ц. Чорномаз (2006) [25] і за спеціальністю «соціальна медицина» — 14.02.03 — О. В. Козаченко (2008) [11]. Запланована та виконується докторська дисертація (В. С. Бірюков «Управління якістю МД на основі вимог міжнародних стандартів серії ISO 9000»).

Вперше були отримані свідоцтва про реєстрацію авторських прав на твір у Державному Департаменті інтелектуальної власності з питання щодо дванадцяти кроків до здоров'я з «Тяньши» та загальноуніверситетської проблеми щодо Концептуальної моделі організації забезпечення Євро-2012 [2; 15].

Поширилися міжнародні зв'язки кафедри. Співробітники кафедри взяли участь у розробці концепції Х. Спіренбурга, ZvH «Будинок-клініка для людей похилого віку» (Одеса, Україна, 27 листопада 2006 р.; статус — другий концепт) й здійсненні Українсько-Нідерландських проектів за підтримки програми «МАТРА» — «Підтримка та поліпшення догляду за людьми похилого віку на рівні громад» (жовтень 2007 р. — жовтень 2008 р.) й «МАТРА UA № 15174» (Одеса 2007–2010 рр.), Odessa pilot project on seamless care and national curriculum in FM for nurses.

Участь кафедри в міжнародних конференціях, конгресах і симпозіумах на республіканському рівні підвищилася і становить 40 зібрань за останні 5 років. Тематика: управління ОЗ; моделі, стратегія, технології сучасного менеджменту; ефективне функціонування системи управління якістю МД; лікування та реабілітація у загальній практиці — сімейній медицині; правове регулювання медичної діяльності; фінансово-економічні засади реформування ОЗ України; досвід та проблеми впровадження кредитно-модульної системи навчання у вищих медичних навчальних закладах України тощо.

У 2003 р. (18–19 вересня) в ОДМУ на базі кафедри було проведено міжнародну науково-практичну конференцію «Сучасний стан та перспективи розвитку СМ та організації ОЗ: напрямки та шляхи реформування системи ОЗ (до 80-річчя кафедри СМ, управління та економіки ОЗ)». За результатами конференції були видані збірка наукових праць [24] і випуск 1-ї бібліографії співробітників кафедри за весь період діяльності з серії «Від ювілею до ювілею» [3]. Продовженням даної ювілейної бібліографічної серії є випуск 2-й, виданий як огляд публікацій завідувачів і співробітників кафедри за останній п'ятирічний період (2003–2008) [4].

В. о. завідувача кафедри, доц. В. С. Бірюков взяв участь у роботі семінару «Ефективне функціонування системи управління якістю МД», що відбувся 5 червня 2008 р. на базі ОДМУ (за наказом МОЗ України № 173-Адм. від 20.05.2008 р.), а також у міжнародному європейському форумі в Англії з питань шляхів розвитку первинної МД в Європі (Саутгемптон; 15–17 вересня 2008 р.).

Кількість наукових праць співробітників кафедри за розглянутий період досягла 119 назв: монографії та книги — 4; посібники — 14; методичні матеріали з дисциплін — 13; статті в наукових журналах — 10, у збірниках наукових праць, з'їздів і конференцій — 55, в електронному ресурсі — 2, тези — 11; методичні рекомендації — 3; брошури — 1; автореферати дисертацій — 3; дисертації (на правах рукопису) — 3; свідоцтва про реєстрацію авторських прав на твір — 2.

У роботі студентського наукового гуртка за 2004–2008 рр. взяли участь 656 студентів. Ними виконано 510 наукових робіт, з яких опубліковано 58 статей і тез, за 43 проведені виступи з доповідями на конференціях. Кількість учасників студентських олімпіад — 10, на-





городжених — 50–100 % щороку.

## Висновки

За минулі п'ять років (2003–2008) колектив кафедри СМ та медичного менеджменту ОДМУ досяг певного рівня в усіх напрямках діяльності: підготовці наукових кадрів (захищено 4 кандидатських дисертації, у тому числі 1 зовнішній здобувач); навчально-методичній та науково-дослідній роботі, про що свідчать складені навчально-методичні матеріали, кількість та якість публікацій за НДР кафедри, участь у конгресах, конференціях, міжнародних наукових програмах, робочих групах МОЗ України. Науково-практичними результатами є обґрунтування пріоритетних напрямків розвитку системи ОЗ (ПМСД, сімейна медицина), підвищення ефективності та якості МД (стандартизація) тощо.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні розвитку теорії та практики СГ, організації та економіки ОЗ в Одеській вищій медичній школі й Одеському регіоні, становлення наукової школи, медико-профілактичних спеціальностей, їх взаємозв'язків і диференціації, діяльності видатних соціальних гігієністів у контексті їх вкладу в розвиток профілактичної медицини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бірюков В. С. Індикатори якості педагогічного процесу у викладанні біостатистики / В. С. Бірюков, С. В. Мокієнко, Е. О. Підлубна // Досвід та проблеми впровадження кредитно-модульної системи навчання у ВМ(Ф)НЗ України : матер. наук.-метод. конф., 15–16 травня 2008 р. Тернопіль. — Тернопіль, 2008. — С. 23–24.

2. Дванадцять шагів к здоров'ю с «Тяньши» [Текст] автор. право на твір / Батечко С. А., Бірюков В. С., Арійчук Є. К., Дерев'яно Н. О. ; власник свідоцтва — Держ. Департамент інтелектуальної власності. — № 5256 ; реєстр. 22 квітня 2002 р.

3. Друковані видання співробітників кафедри соціальної медицини, управління, економіки охорони здоро-

в'я 1923–2003 (хронологічна розстановка) / Одес. держ. мед. ун-т ; авт.-уклад. Журавель В. І., Козаченко О. В., Кравченко А. Г. [та ін.] ; за заг. ред. проф. В. І. Журавля, О. В. Козаченко. — Одеса : ОДМУ, 2003. — 88 с. — (Серія: Від ювілею до ювілею; вип. 1).

4. Друковані видання співробітників кафедри соціальної медицини й медичного менеджменту за 2003–2008 роки (хронологічна розстановка) / Одес. держ. мед. ун-т ; авт.-уклад. Бірюков В. С., Козаченко О. В., Стречень Б. М. [та ін.] ; за заг. ред. О. В. Козаченко. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. — 36 с. — (Серія: Від ювілею до ювілею; вип. 2).

5. Журавель В. І. Історіографія кафедри соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров'я ОДМУ (до 80-річного ювілею) / В. І. Журавель, О. В. Козаченко // Одеський медичний журнал. — 2003. — № 3. — С. 104–111.

6. Журавель В. І. Медико-соціальне дослідження сім'ї, яка має дитину першого року життя : метод. рекомендації / В. І. Журавель, О. В. Козаченко / МОЗ, Укр. ЦНМІПЛР. — К., 2004. — 27 с.

7. Журавель В. І. Механізми державного регулювання систем охорони здоров'я / В. І. Журавель, В. Г. Присенко, В. Ц. Чорномаз // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 2. — С. 4–9.

8. Козаченко О. В. Одеський період діяльності Л. В. Громашевського: 1918–1928 / О. В. Козаченко // Сучасний стан та перспективи розвитку соціальної медицини та організації охорони здоров'я : напрямки та шляхи реформування системи охорони здоров'я (до 80-річного ювілею кафедри соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров'я) : матер. міжнар. наук.-практ. конф., 18–19 вересня, 2003 р. / ОДМУ ; за заг. ред. акад. В. М. Запорожана і проф. В. І. Журавля. — Одеса : ОДМУ, 2003. — С. 14–20.

9. Козаченко О. В. Сучасні погляди на фактори, що визначають стан здоров'я немовлят, і на розвиток профілактичних технологій у системі охорони материнства та дитинства / О. В. Козаченко // Український медичний часопис. — 2005. — Т. XI/XII, № 6 (50). — С. 47–56.

10. Козаченко О. В. Навчальна дисципліна «Історія медицини». Структура і зміст дисципліни, контрольні питання, перелік навчальної літератури : інформаційні матеріали для студентів / О. В. Козаченко. — Одеса : ОДМУ, 2005. — 13 с.

11. Козаченко О. В. Фактори ризику захворюваності і смертності немов-

лят в сільській місцевості : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / О. В. Козаченко. — Одеса, 2007. — 281 с.

12. Козаченко О. В. Інноваційні технології організації практично-орієнтованого навчання в умовах кредитно-модульної системи при викладанні дисципліни «Історія медицини» в Одеському державному медичному університеті / О. В. Козаченко // Медична освіта. — 2007. — № 3. — С. 54–58.

13. Козаченко О. В. Удосконалення навчального процесу при викладанні історії медицини в умовах кредитно-модульної системи навчання в медичній освіті / О. В. Козаченко // Досвід та проблеми впровадження кредитно-модульної системи навчання у ВМ(Ф)НЗ України : матер. наук.-метод. конф., 15–16 травня 2008 р. Тернопіль. — Тернопіль, 2008. — С. 51–54.

14. Козуліна С. О. Механізми державного управління діяльністю закладів охорони здоров'я (організаційно-правовий аспект) : дис. ... канд. наук з держ. упр. : 25.00.02 / С. О. Козуліна. — Одеса, 2004. — 202 с.

15. Концептуальна модель організації забезпечення Євро-2012 [Текст] автор. право на твір / Запорожан В. М., Лапай В. С., Марічерета В. Г., Полясний В. О., Бірюков В. С. ; власник свідоцтва — Держ. Департамент інтелектуальної власності. — № 24981 ; реєстр. 14 липня 2008 р.

16. Кравченко А. Г. Медицинская статистика : учебник для студентов и врачей / А. Г. Кравченко, В. С. Бірюков. — Одесса : Астропринт, 2008. — 228 с.

17. Нова практика: про доцільність впровадження структурно-функціональної моделі первинної медико-санітарної допомоги (сімейної медицини) на засадах суспільно-солідарної відповідальності територіальних громад : метод. рекомендації / П. П. Порван, С. А. Батечко, В. С. Бірюков [та ін.] ; Одес. громад. орг. «Суспільство та ліки», Одес. громад. орг. «Обл. лікарняна каса», ОДМУ. — К., 2005. — 65 с.

18. Особиста справа Журавля Володимира Івановича. — Архів Одеського державного медичного університету. — Справа № 5675. — 62 а.

19. Особливості викладання проблем фінансування в курсі «Економіка охорони здоров'я» / Б. М. Стречень, В. І. Ткачук, Г. В. Щолоков, О. Є. Міріц // Медична освіта. — 2007. — № 3. — С. 132–132.

20. Порядок організації роботи та взаємодії лікарняних кас з державно-



комунальними медичними закладами та сімейними лікарями : метод. рекомендації / В. С. Лапай, Т. Г. Кондрачук, В. С. Бірюков [та ін.] ; Одес. упр. охороною здор. Одес. держ адм., ОДМУ. — К., 2005. — 65 с.

21. *Комплексный* практически ориентированный государственный экзамен. Специальность 7.110101 «Лечебное дело» и 7.110104 «Педиатрия» : учеб. пособие для студентов-выпускников мед. фак. высш. мед. учеб. заведений Украины III–IV уровней аккредитации / Н. Л. Аряев, А. К. Асмолов, И. Л. Бабий [и др.] ; под общ. ред. В. Н. Запорожана ; Одес. гос. мед. ун-т. — Одесса : ОГМУ, 2007. — Раз-

дел 5. Общая гигиена, социальная медицина и экономика здравоохранения / В. С. Бирюков, С. В. Мокиенко, Б. Н. Стречень, В. И. Ткачук. — С. 190-210. : ил., табл. — (Госэкзамен).

22. *Стречень Б. М.* Економічні аспекти сімейної медицини / Б. М. Стречень, В. І. Ткачук // Одеський медичний журнал. — 2003. — № 6. — С. 4-6.

23. *Стречень Б. М.* Навчальна дисципліна «Основи економічної теорії». Структура і зміст дисципліни, контрольні питання, перелік навчальної літератури : інформаційні матеріали для студентів / Б. М. Стречень, В. І. Ткачук. — Одеса : ОДМУ, 2005. — 13 с.

24. *Сучасний стан та перспективи розвитку соціальної медицини та організації охорони здоров'я* : напрямки та шляхи реформування системи охорони здоров'я (до 80-річного ювілею кафедри соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров'я) : матер. міжнар. наук.-практ. конф. (Одеса, 18–19 вересня 2003 р.) / ОДМУ ; за заг. ред. акад. В. М. Запорожана і проф. В. І. Журавля. — Одеса : ОДМУ, 2003. — 280 с. : ил., табл.

25. *Чорномаз В. Ц.* Механізми державного управління системою первинної медико-санітарної допомоги міському населенню : дис. ... канд. наук з держ. упр. : 25.00.02 / В. Ц. Чорномаз. — Одеса, 2006. — 179 с.



УДК 617-053.2(477.74-25)(092)

А. А. Лосев, Л. В. Прокопова

## МОДЕСТ ЛЬВОВИЧ ДМИТРИЕВ (к 100-летию со дня рождения)

Одесский государственный медицинский  
университет

Имя профессора М. Л. Дмитриева, видного организатора медицинской науки и здравоохранения, клинициста, хорошо известно в бывшем Советском Союзе и за рубежом.

Модест Львович родился 15 февраля 1909 года в Ташкенте в семье рабочего. В 14 лет он начал работать разносчиком, а затем переплетчиком в типографии. Пытливый ум, прекрасная память, способность и желание учиться были замечены, и его направляют на рабфак, по окончании которого в 1927 году он поступает на медицинский факультет Средне-Азиатского университета. После окончания университета в

1931 году молодого врача направляют заведующим райздравотделом Кизил-Аякского района Туркменской ССР, а спустя год призывают в армию в качестве врача. В 1933 году он возвращается в Ташкент и поступает в аспирантуру на кафедру ортопедии и травматологии. В 1937 году защищает кандидатскую диссертацию, а спустя год по комсомольской путевке отправляется в Ворошилов-Уссурийск. Здесь он работает начальником железнодорожной больницы, а в 1938 году его переводят в Хабаровск начальником дорсанотдела. В 1939 году Модеста Львовича Дмитриева назначают директо-

ром Хабаровского медицинского института.

В 1940 году М. Л. Дмитриева переводят в Москву на должность начальника управления кадров Наркомздрава РСФСР и по совместительству доцентом кафедры ортопедии и травматологии Центрального института усовершенствования врачей, которым руководил талантливый ученый — профессор М. О. Фридланд.

На освобожденных после войны территориях отмечалась острая нехватка кадров. В марте 1945 года Дмитриева направляют в Одессу заведующим облздравотделом, а в 1946 избирают в областной Со-



вет народных депутатов на должность заместителя председателя облисполкома. В это же время по совместительству он возглавил клинику ортопедии и травматологии Одесского государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова.

В 1952 году М. Л. Дмитриев успешно защищает докторскую диссертацию и занимает должность заместителя директора по учебной и научной работе, а в 1953-м его избирают на должность заведующего кафедрой хирургии и ортопедии детского возраста и утверждают в звании профессора.

С большим энтузиазмом и присущим ему талантом Модест Львович принялся за организацию и оснащение кафедры, подбор и подготовку сотрудников, наладил учебно-методическую работу.

Требовательный к себе, прекрасно владеющий лекторским мастерством, профессор Дмитриев вскоре завоевал всеобщее признание и любовь студентов. На кафедре появились клинические ординаторы, аспиранты, было создано экспериментальное отделение, где молодые ученые вместе с заведующим кафедрой оттачивали хирургические приемы, а каждая диссертация обосновывалась серьезными экспериментальными исследованиями.

Одновременно велась большая работа по расширению коечного фонда, строительству нового корпуса, специализированных отделений.

Первую научную работу М. Л. Дмитриев опубликовал в 1935 году, а уже в 1937-м вышла в свет его монография «Действие лизатов на регенерацию костной ткани». Теме регенерации костной ткани была посвящена и докторская диссертация.

Широкое общебиологическое мышление, успешное освоение смежных дисциплин в сочетании с настойчивостью великолепного клинициста позволили М. Л. Дмитриеву глубоко проникнуть в теоретические основы регенерации костной ткани и на этой основе разрабо-

тать целый ряд новых хирургических подходов в детской ортопедии. Об этом, в частности, свидетельствуют работы «К вопросу о лечении больших дефектов большеберцовой кости», «Мышечная ткань как причинный момент формирования ложного сустава», «Об операции образования прочного неопартроза по Р. Р. Вредену при врожденных вывихах бедра» и многие другие. Указанная проблема была одним из основных научных направлений кафедры. В середине 50-х и начале 60-х годов М. Л. Дмитриев совместно со своими учениками проводит экспериментальные исследования по аутоотрансплантации ростковой зоны кости, а в 1958 году впервые успешно осуществляет пересадку в клинику.

Одновременно изучались вопросы совместимости тканей, отрабатывались технические приемы, подбор донора по пересадке конечности. Однако этой идее не суждено было осуществиться на том этапе развития медицинской науки. Мысли эти не покидали М. Л. Дмитриева до конца его жизни.

В 1960 году Модест Львович предложил для костнопластических операций биологически подготовленную спонгиозу — новый пластический материал, который позволял вдвое сократить процессы восстановления костных дефектов, повысить эффективность самых тяжелых костно-пластических вмешательств и снизить их травматичность. В последующем методика костной пластики совершенствовалась его учениками (Л. В. Прокопова, А. И. Чанг, В. П. Бабий и др.) и получила широкое распространение при лечении ложных суставов и дефектов костей как в Советском Союзе, так и за рубежом.

С материалами этих исследований ученый выступал на конгрессах в Нью-Йорке, Брюсселе (1960), Варне (1970), Сегаде (1972), опубликовал монографию «Костно-пластические операции у детей» (1970).

В научной работе профессора М. Л. Дмитриева и коллек-

тива кафедры большое внимание уделялось гнойно-септическим заболеваниям у детей, что было отражено в монографии «Очерки гнойной хирургии у детей» (1973), а предложенная методика щадящей декомпрессии костного очага признана высокоэффективной и широко используется в настоящее время.

Вопросы травматологии нашли отражение как в многочисленных статьях, так и в совместно изданном с академиком Г. И. Баириным учебнике «Травматология детского возраста» (1970). Всего профессором М. Л. Дмитриевым было опубликовано 84 научные работы и 4 монографии. Под его руководством защищено 4 докторские и 20 кандидатских диссертаций. М. Л. Дмитриев заботился об усовершенствовании хирургической помощи детям. Он был инициатором и организатором проведения в Одессе Первой Украинской конференции детских хирургов (1960), Всесоюзной студенческой конференции кружков СНО при кафедре детской хирургии (1964), активным участником всесоюзных съездов и конференций. Модест Львович был членом президиума и правления Украинского научного общества ортопедов-травматологов, членом редакционных советов ряда республиканских хирургических журналов. В 1971 году профессору М. Л. Дмитриеву было присвоено звание заслуженного деятеля науки УССР.

За заслуги в научной, организаторской, педагогической, врачебной и общественной деятельности М. Л. Дмитриев был награжден орденом Ленина, двумя орденами «Знак Почета» и многими медалями. Его по праву можно считать основоположником одесской школы детских хирургов. Многие ученики Модеста Львовича стали известными учеными, руководителями научных учреждений, а его научное наследие развивается и совершенствуется в работах следующих поколений детских хирургов.







УДК 617.71/72-08:615.36:612-092.9  
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ «ГЕМОКОРД» И «КРИОКОРД» НА СТРУКТУРУ ОБЛОЧЕК ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Л. В. Венгер, В. А. Ульянов

Представлены результаты исследования влияния препаратов «Гемокорд» и «Криокорд» на гистологическую структуру оболочек глазного яблока и придаточного аппарата глаза интактных животных.

Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости «Гемокорда» и «Криокорда», а также отсутствии их негативного влияния на структуры глаза в физиологических условиях.

**Ключевые слова:** «Гемокорд», «Криокорд», гистологическая структура, оболочки глазного яблока.

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96  
ХИМИЯ 5-МЕТИЛУРАЦИЛА И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЕГО НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Ю. И. Губский, Е. В. Вельчинская, Н. И. Шарькина, Э. А. Коваленко

Описаны новые препаративные методы синтеза общего анестетика фторотана (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтана) и 1,1-диэтилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилэтилена с фармакофорными группами:  $=C=CBrCl$ ,  $-CF_2-CHBrCl$ ,  $-(HO)C=CBrCl$ ,  $-(CF_3)C=C(COOC_2H_5)_2$ .

Получен молекулярный комплекс бис-производного 5-метилурацила с противоопухолевым бактериальным лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU.

Обнаружен значительный противоопухолевый эффект бис-производного 5-метилурацила на гетеротрансплантатах злокачественной глиомы человека, высокий эффект зарегистрирован на лимфосаркоме Плисса.

**Ключевые слова:** бактериальный лектин, 5-метилурацил, фторотан, опухоль.

УДК 616.12-008.1-08  
ИЗМЕНЕНИЯ АНТИГЕПАРИНОВОГО ДЕЙСТВИЯ ТКАНЕВЫХ ЭКСТРАКТОВ В УСЛОВИЯХ КУРСОВОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АТФ-ФОРТЕ

В. С. Коновалова

Изучен положительный гипокоагуляционный эффект применения препарата АТФ-ФОРТЕ на тканевые факторы свертывания. Методы наиболее адаптированы к экспериментальным условиям.

**Ключевые слова:** АТФ-ФОРТЕ, лечебно-профилактическое действие, антигепариновая активность, тканевые экстракты.

УДК 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73  
ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТА У КРЫС

А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. Г. Романова

Дисбиоз у крыс вызывали введением с питьевой водой линкомицина в дозе 60 мг/кг в сутки в течение 5 дней. На этом фоне воспроизведение стоматита путем аппликаций суспензии пчелиного яда на слизистую оболочку полости рта приводило к существенному увеличению в ткани уровня маркеров воспаления (активность фосфолипазы  $A_2$ , содержание малонового диальдегида, активность протеаз и кислой фосфатазы).

**Ключевые слова:** стоматит, дисбиоз, маркеры воспаления.

УДК 661.718.6+615.21:591.481-005.1  
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ С ПИРАЦЕТАМОМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е. В. Крылова, Д. С. Кравец, В. Д. Лукьянчук, И. И. Сейфулина, О. Э. Марцинко

Фармакометрические исследования по определению оптимального режима дозирования координационного соединения германия с пирацетамом (ВИТИН-1) позволили установить, что введение этого потенциального церебропротектора в дозе 114,9 мг/кг спустя 20,43 мин после окклюзии общих сонных артерий в максимальной степени реализует увеличение средней продолжительности жизни животных в условиях острой ишемии головного мозга.

**Ключевые слова:** режим дозирования, двухфакторный эксперимент, координационное соединение германия с оксизетилидендифосфоновой кислотой и пирацетамом (ВИТИН-1), острая ишемия головного мозга.

УДК 615.217:616.8-009.614:616-001.17-092.9  
АНАЛГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ СПАЗМОЛИТИКОВ ПРИ НОЦИЦЕПТИВНЫХ РАЗДРАЖЕНИЯХ ТЕРМИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

А. А. Нефедов, В. И. Мамчур

Исследована динамика изменений болевого порога (первичная защитная реакция в тесте «горячей пластины» у мышей) после внутрибрюшинного введения дротаверина (6 мг/кг), папаверина гидрохлорида (9 мг/кг), бендазола (2 мг/кг) и платифиллина гидротартрата (0,6 мг/кг). Установлено, что под влиянием папаверина гидрохлорида произошло увеличение анальгетического эффекта на 55 % с пиком на 60-й минуте. Максимальное обезболивание у дротаверина наблюдалось также через час (48,7 %), а у бендазола и платифиллина гидротартрата наиболее выраженный антиноцицептивный эффект проявился на 90-й минуте — 49,6 % и на 60-й — 54,5 % соответственно.

**Ключевые слова:** боль, спазмолитики, термическое раздражение, опиатергический компонент.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12  
ИЗУЧЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗИ «ТРОФЕПАРИН» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОФЛЕБИТА

В. А. Рыбак, В. М. Кузнецова

Изучена антикоагулянтная активность мази «Трофепарин» методом коагулографии на кролях породы шиншилла. Установлено, что мазь «Трофепарин» на ПЭО-основе проявляет антикоагулянтную активность и преобладает над препаратами сравнения — метилурациловой и гепариновой мазями на ланолин-вазелиновой основе.

**Ключевые слова:** метилурацил, гепарин, «Трофепарин», тромбофлебит.

УДК 615.033:547.298.11  
ВСАСЫВАНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭЛИМИНАЦИЯ КАЛИКС[4]АРЕНА, СОДЕРЖАЩЕГО ОСТАТКИ  $^{14}C$ -УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Н. В. Шнейдер, Е. А. Алексеева, О. П. Лукьяненко

Изучены процессы всасывания, распределения и элиминации каликс[4]арена в организме мышей и крыс, при пероральном и внутрибрюшинном введении соединения. При внутрибрюшинном введении наибольшая концентрация радиоактивного вещества наблюдается в печени (9,7 %) уже в первые 2 ч после введения. Изучение процессов всасывания показало, что большая часть соединения остается в кишечнике (82–100 %). Токсичность — 2000 мг/кг.

**Ключевые слова:** каликс[4]арен, фармакокинетика.





UDC 661.718.6+615.21]:591.481-005.1  
MATHEMATICAL MODELLING AND EXPERIMENTAL GROUND OF OPTIMUM REGIMEN DOSAGE OF COORDINATING COMPOUND OF GERMANIUM WITH PYRACETAMUM AT CEREBRAL INFARCTION

O. V. Krylova, D. S. Kravets, V. D. Lukyanchuk, I. Y. Seyfulina, O. E. Martsinko

Pharmacometric researches on definition of an optimum mode of dosing of coordination compound of germanium with pyracetamum (VITIN-1) allowed to establish that introduction of this potential cerebral protector in a dose of 114.9 mg/kg in 20.43 min after the common carotids occlusion in maximal degree realizes the increase in average life expectancy of animals under conditions of acute ischemia of the brain.

**Key words:** mode of dosing, two-factor experiment, coordination compound of germanium with oxytelidendiphosphonic acid and pyracetamum (VITIN-1), acute ischemia of the brain.

UDC 615.217:616.8-009.614:616-001.17-092.9  
ANALGETIC EFFECT OF SPASMOLYTICS UNDER NOCICEPTIVE IRRITATIONS OF THERMAL CHARACTER

O. O. Nefyodov, V. Y. Mamchur

Dynamics of pain threshold changes (primary protective reaction in "hot plate" test in mice) after intraperitoneal introduction of drotaverine (6 mg/kg), papaverine hydrochloride (9 mg/kg), bendazole (2 mg/kg) and platyphylline hydrotartrate (0.6 mg/kg) was researched. Papaverine hydrochloride was established to increase analgetic effect by 55 % with the peak at the 60th minute. The maximum pain relief of drotaverine was observed also in an hour and was 48,7 %. The most expressed antinociceptive effect of bendazole and platyphylline hydrotartrate was showed up at the 90th — 49,6 % and 60th minute — 54,5 % accordingly.

**Key words:** pain, spasmolytics, thermal irritation, opiatergic component.

UDC 615.454.1:616.14-02:547.995.12  
THE STUDY OF ANTICOAGULANT ACTION OF THE "TROFEPARIN" OINTMENT FOR THROMBOPHLEBITIS TREATMENT

V. A. Rybak, V. M. Kuznetsova

The anticoagulant action of "Trofeparin" ointment was studied by the method of coagulography on the Chinchilla breed rabbits. It is established that "Trofeparin" ointment reveals anticoagulant property and prevails over the drugs of comparison — methyluracil and heparin ointments on the lanolin-vaseline base.

**Key words:** methyluracil, heparin, "Trofeparin", thrombophlebitis.

UDC 615.033:547.298.11  
ABSORPTION, DISTRIBUTION AND ELIMINATION OF CALIX[4]AREN, CONTAINING <sup>14</sup>C-ACETIC ACID RESIDUALS

N. V. Shneider, O. O. Alekseyeva, O. P. Lukyanenko

The processes of absorption, distribution and elimination of calix[4]aren in mice and rats after oral and intraperitoneal administration were studied. The highest concentration of radioactive material occurs in the liver (9,7 %) during the first two hours after single dose administration. The main substance quantity remains in the intestine (82–100 %). The toxicity of studied compound is higher — 2,000 mg/kg.

**Key words:** calix[4]aren, pharmacokinetics.

UDC 617.71/72-08:615.36:612-092.9  
INVESTIGATION OF "HEMOCORD" AND "CRYOCORD" INFLUENCE ON THE EYE TUNIC STRUCTURE AND ITS ADDITIONAL APPARATUS IN INTACT ANIMALS

L. V. Venger, V. A. Ulyanov

The results of investigation of the "Hemocord" and "Cryocord" influence on the histological eye tunic structure and its additional apparatus in intact animals are presented in this work.

The obtained data testify to good tolerance of "Hemocord" and "Cryocord" and also to absence of their negative influence on eye structures in physiological conditions.

**Key words:** "Hemocord", "Cryocord", histological structure, tunic of the eye.

UDC 547.854.4+547.431.4+547.96  
CHEMISTRY OF 5-METHYLURACILE AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF ITS NEW DERIVATIVES

Yu. I. Gubsky, O. V. Velchinska, N. I. Sharykina, E. O. Kovalenko

New preparative methods of common anesthetic florotan (2-bromo-1,1,1-trifluoro-2-chloroethane) and 1,1-diethylcarboxy-2-chloro-2-trifluoromethylethylene with pharmacophor groups: =C=CBrCl, -CF<sub>2</sub>-CHBrCl, -(HO)C=CBrCl, -(CF<sub>3</sub>)C=C(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> were described.

A molecular complex of the 5-methyluracile bis-derivative and antitumour bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU was obtained.

A strong antitumour effect of 5-methyluracile bis-derivative on the heterotransplantates of human glioma cancer was revealed. A high effect is fixed at the Plissa lymphosarcoma.

**Key words:** bacterial lectine, 5-methyluracile, florotan, tumour.

UDC 616.12-008.1-08  
CHANGES IN ANTIHEPARINIC ACTION OF TISSUE EXTRACTS UNDER CONDITIONS OF ATP-FORTAE TREATMENT-PROPHYLACTIC APPLICATION

V. S. Konovalova

Positive hypocoagulation effect on tissue factor of coagulation in the condition of ATP-FORTAE application has been studied. Methods are the most adapted to experiment.

**Key words:** ATP-PHORTE, treatment and prophylactic action, antiheparinic activity, tissue extracts.

UDC 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73  
THE INFLUENCE OF DYSBIOSIS UPON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL STOMATITIS IN RATS

A. P. Levitsky, S. O. Demyanenko, Yu. G. Romanova

Dysbiosis was caused in rats by the introduction of lincomycin with table water dosed by 60 mg/kg per day during 5 days. At that the simulation of stomatitis by application of bee poison suspension upon the mucous membrane of the oral cavity resulted in the considerable growth in the tissue of the level of inflammation markers (the activity of phospholipase A<sub>2</sub>, the contents of malonic dialdehyde, the activity of proteases and acidic phosphatase).

**Key words:** stomatitis, dysbiosis, inflammation markers.



УДК 616.3:502.55:620.26  
ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИАЗЕПАМА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ПРОЯВЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОГО СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА  
Е. В. Коболев  
Показано, что судороги, индуцированные через 3 нед. с момента воспроизведения генерализованного судорожного синдрома путем внутрибрюшинного применения коразола (30,0 мг/кг) на протяжении 3 нед., были устойчивыми к действию диазепама, который в дозе 0,5 мг/кг (в/бр) не предупреждал возникновение судорог в ответ на тестирующее применение эпилептогена. В то же время неэффективная доза диазепама (0,1 мг/кг, в/бр) на фоне применения с пентоксифиллином (50,0 мг/кг, в/бр) предупреждала развитие генерализованных клонико-тонических проявлений у 53,3 % экспериментальных животных. Комбинированное применение препаратов снижало выраженность после приступной двигательной депрессии в тесте открытого поля.  
**Ключевые слова:** судороги, киндлинг, коразол, диазепам, пентоксифиллин, провоспалительные цитокины.

УДК 616-053.2/5:616-002.3:616.953:616.345:616-022.7  
НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОСТРЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
В. М. Дудник, И. И. Андрикевич  
Представлены результаты изучения микробиоценоза толстой кишки у детей грудного возраста при острых заболеваниях бронхолегочной системы. При острой бронхолегочной патологии изучено влияние отдельных фармакологических групп антибиотиков на состояние микрофлоры толстой кишки.  
**Ключевые слова:** дети, микробиоценоз, антибиотикотерапия.

УДК 616.831-092.9:615.847.8/849.19  
ИЗУЧЕНИЕ ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ МАГНИТОЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ К СТРУКТУРАМ МОЗГА ПРИ ЕГО ТРАНСКРАНИАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ  
М. Н. Матяш, Н. В. Чухраев, К. Э. Колесник  
В эксперименте с использованием трупного материала и тканей свиней показана возможность прохождения лазерного излучения (ЛИ) красного ( $\lambda = 0,67$  мкм) и инфракрасного ( $\lambda = 0,78-0,89$  мкм) диапазонов в терапевтических дозировках (5–100 мВт) в постоянном режиме до мозговой ткани в пределах 5–10 %. В импульсном режиме (мощность в импульсе 7–8 Вт) при контактной методике инфракрасное излучение к мозгу проникает в пределах 13–15 % от подаваемой мощности на скальп. Для магнитного поля (МП) ткани скальпа и кости черепа практически прозрачны и при МП 10–100 мТл глубина его проникновения составляет 10–12 см.  
**Ключевые слова:** магнитолазерное излучение, экспериментальные условия, транскраниальное воздействие.

УДК 616.72.-002.-77:616.329.]008.9:546.172.6  
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, УСЛОЖНЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПИЩЕВОДА  
А. А. Заздравнов  
Обследовали 62 больных ревматоидным артритом с сопутствующим поражением пищевода и продолжительностью болезни от 4 до 15 лет. У больных ревматоидным артритом обнаружены отличия уровней нитритов (финальных метаболитов NO) в организме, в сыворотке крови. Такие изменения свидетельствуют о наличии метаболического дисбаланса между образованием и утилизацией NO при ревматоидном артрите, что приводит к дисфункции нижнего пищеводного сфинктера как мишени медиаторного действия NO и к повреждениям слизистой оболочки пищевода как зоны влияния цитотоксического действия NO.  
**Ключевые слова:** метаболизм, оксид азота, ревматоидный артрит, пищевод.

УДК 616.342-002.2-008-053.2  
КЛИНИЧЕСКИЕ И ГОМЕОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ  
И. Л. Бабий, Н. В. Мовлянова  
Цель исследования — оценка особенностей клинического течения и состояния гомеостаза у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом (ХГД). Установлено, что клиника обострений у обследованных детей и подростков была стереотипной. У пациентов определялся поверхностный и эрозивный ХГД (соответственно 63,3 и 36,7 %). Содержание основных метаболитов ПОЛ в слюне у детей с ХГД было в 1,9–2,2 раза выше, чем у здоровых сверстников, а соотношение каталаза/МДА — в 3,5 раза меньше. Секрета лизоцима и секреторного sIgA со слюной у больных ХГД детей по сравнению с контролем снизилась на 15–20 %. Выявленные особенности показателей гомеостаза свидетельствуют о необходимости их коррекции.  
**Ключевые слова:** хронический гастродуоденит, гомеостаз, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс, лизоцим.

УДК 618.145-007.61  
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ЭНДОМЕТРИОЗУ: ОТ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДО ПРАКТИЧЕСКОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА  
В. Н. Запорожан, А. В. Михайленко  
Анализ публикаций по проблеме генетики эндометриоза показал, что за последние 10–15 лет медицина прошла путь от сугубо теоретических моделей генетического прогнозирования риска эндометриоза к практическому применению технологий генетической медицины. Молекулярно-генетический скрининг позволяет выявлять женщин, склонных к эндометриозу, и прогнозировать тактику его медикаментозной терапии. До последнего времени подобные исследования в Украине не проводились, что усложняет разработку эффективных клинических алгоритмов прогнозирования, диагностики и лечения эндометриоза. Внедрение этих методов является целесообразным для улучшения эффективности прогнозирования, диагностики и лечения этого социально-значимого заболевания.  
**Ключевые слова:** эндометриоз, генетическая медицина, оценка риска, молекулярно-генетический скрининг.

УДК 618.11-006.6:575.113  
ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА КАТЕХОЛАМИНОВ У ЖЕНЩИН С ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ  
В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Лукьянчук  
Проведен сравнительный анализ содержания суммарных катехоламинов в эритроцитах крови пациенток с различными вариантами опухолевой патологии яичников и практически здоровых пациенток. Показано, что у больных с гистологически верифицированной аденокарциномой яичников содержание суммарных катехоламинов достоверно превышает аналогичный показатель у женщин с доброкачественной опухолевой патологией яичников и практически здоровых пациенток. Развитие злокачественных новообразований сопровождается увеличением содержания суммарных катехоламинов в эритроцитарном депо. При этом отмечается достоверная корреляция уровня катехоламинов со степенью дифференцировки опухоли. Авторы предполагают, что рост суммарного количества катехоламинов является компонентом саногенеза как реакции организма на опухолевый рост.  
**Ключевые слова:** опухоли яичников, аденокарцинома яичников, катехоламины, дизрегуляция, саногенез.

УДК 612.171.7-053.2:616.12-089-039.76  
СЛУЧАЙ ОДНОЭТАПНОЙ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ АТРЕЗИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ И БОЛЬШОЙ АОРТОЛЕГОЧНОЙ КОЛЛАТЕРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ  
Р. И. Лекан  
Представлен первый опыт одноэтапной радикальной коррекции сложного врожденного порока сердца (ВПС), атрезии легочной артерии (АЛА) с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и большой аортолегочной коллатеральной артерией (БАЛКА). Радикальная коррекция (РК) проводилась в условиях искусственного кровообращения и заключалась в перевязке БАЛКА, пластике заплатой ДМЖП, пластике гипоплазированных ветвей ЛА заплатой из аутоперикарда и протезировании ствола ЛА аутоперикардальным клапанным кондуитом (АКК) приготовленным *ex tempore*. Эффективным методом хирургического лечения АЛА-ДМЖП-БАЛКА является одноэтапная РК.  
**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки, аутоперикардальный клапаный кондуит, радикальная коррекция.





UDC 616-053.2/5:616-002.3:616.953:616.345:616-022.7  
THE LARGE INTESTINE MICROBIocenosis DISORDERS  
UNDER ACUTE DISEASES OF THE BRONCHOPULMONARY  
SYSTEM IN INFANTS

V. M. Dudnik, I. I. Andrikevich

The results of investigation of digestive tract microbiocenosis in infants with acute respiratory tract diseases are represented in this article. There have been studied the effect of particular pharmacological groups of antibiotics on the large intestine microflora condition under acute bronchopulmonary pathology.

**Key words:** children, microbiocenosis, antibiotic therapy.

UDC 616.3:502.55:620.26  
THE INFLUENCE OF COMBINED USAGE OF DIAZEPAM AND  
PENTOXYPHILLINE UPON PHARMACOLOGICALLY RESISTANT  
SEIZURE SYNDROME MANIFESTATIONS

Ye. V. Kobolyev

It was shown that seizures induced in three weeks from the moment of precipitation of generalized seizures via kindled corazol administration (30.0 mg/kg, i. p., during three weeks) were resistant to diazepam action which in a dosage of 0.5 mg/kg (i. p.) did not protect from seizures induction in response to testing epileptogen administration. At the same time, diazepam dosage, which did not cause antiseizure action (0.1 mg/kg, i. p.) being administered together with pentoxophillin (PTPh) (50.0 mg/kg, i. p.) prevented the incidence of generalized clonic-tonic manifestations in 53.3 % of experimental animals. Combined administration of diazepam and PTPH diminished the postseizure locomotor depression determined in "open field" test.

**Key words:** seizures, kindling, corazol, diazepam, pentoxophylline, inflammatory cytokines.

UDC 616.72.-002.-77:616.329.]008.9:546.172.6  
PECULIARITIES OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS SUFFERING  
FROM RHEUMATOID ARTHRITIS, COMPLICATED WITH ESOPHAGEAL  
DAMAGE

A. A. Zazdravnov

There were examined 62 patients suffering from rheumatoid arthritis with concomitant esophageal damage and the term of the disease from 4 to 15 years. The rheumatoid arthritis patients had the difference in the levels of nitrites (final metabolites NO) in an organism, in the blood serum. The changes like this are the evidence of metabolic dysbalance between NO formation and utilization in rheumatoid arthritis, which leads to the lower esophageal sphincter dysfunction as a target of NO mediator action and to injury of the esophageal mucosa as the area of the NO cytotoxic action influence.

**Key words:** metabolism, nitric oxide, rheumatoid arthritis, esophagus.

UDC 616.831-092.9:615.847.8/849.19  
STUDY OF THE PENETRATING ABILITY OF MAGNETILASER  
RADIATION TO THE CEREBRAL STRUCTURES AT ITS TRANS-  
CRANIAL INFLUENCE IN EXPERIMENT

M. N. Matyash, N. V. Chuchrayev, K. E. Kolesnik

In the experiment with the usage of pig's dead body material and tissues it is presented a possibility of passing of laser radiation (LR) red ( $\lambda=0.67$  mcm) and infrared ( $\lambda=0.78-0.89$  mcm) range in therapeutical dosages in a constant regimen to the cerebral tissue within 5-10 %. In the impulse regimen (the dose rate in impulse 7-8 V) with contact methodic the infrared radiation penetrates the brain within the range of 13-15 % of the total dose rate loading to the scalp. For magnetic field (MF) the scalp tissues are transparent and with the MF 10-100 mTl the depth of its penetrating is 10-12 cm.

**Key words:** magnetolaser radiation, experimental conditions, transcranial influence.

UDC 618.145-007.61  
GENETIC SUCCEPTIBILITY TO ENDOMETRIOSIS: FROM  
THEORETICAL MODELS TO THE PRACTICAL GENETIC MONIT-  
RING

V. M. Zaporozhan, O. V. Mikhailenko

The analysis of the publications on the problem of genetics of endometriosis demonstrated that medicine passed the way from the theoretical models of genetic prognosis of risks for endometriosis to the practical use of the technologies of genetic medicine. Molecular-genetic screening allows to detect women who are susceptible to endometriosis and develop its treatment management. However, there were no such researches in Ukraine, which impedes the development of effective clinical algorithms of prognosis, diagnosis and treatment of endometriosis. There is expediently to implement such methods for optimizing the effectiveness of the management of this socially significant disease.

**Key words:** endometriosis, genetic medicine, risk assessment, molecular-genetic screening.

UDC 616.342-002.2-008-053.2  
CLINICAL AND HOMEOSTASIOLOGICAL INDICES IN CHILD-  
REN AND TEENAGERS SUFFERING FROM CHRONIC GASTRO-  
DUODENITIS

I. L. Babiy, N. V. Movlyanova

The study was aimed to assess the peculiarities of the clinical course and homeostasis in children and teenagers suffering from chronic gastroduodenitis. There was established that the clinical manifestations during disease relapses were stereotypical. The patients have superficial (63.3 %) and erosive (36.7 %) gastroduodenitis. The content of POL metabolites in the saliva of sick children was 1.9-2.2 folds higher than amongst their healthy peers. The secretion of lysocime and slgA with saliva was less by 15-20 % than reference levels. The determined patterns of homeostasis require their correction.

**Key words:** chronic gastroduodenitis, homeostasis, peroxidative oxidization of lipids, lysocime.

UDC 612.171.7-053.2:616.12-089-039.76  
A CASE OF ONE STAGE TOTAL CORRECTION OF PULMO-  
NARY ATRESIA WITH VENTRICULAR SEPTUM AND MAJOR  
AORTOPULMONARY COLLATERAL ARTERIA DEFECT

R. Y. Lekan

The first experience of one-stage total correction of the complex congenital heart disease (CHD), pulmonary atresia (PA) with ventricular septum defect (VSD) and major aortopulmonary collateral artery (MAPCA) was represented.

Total correction (TC) was performed under conditions of artificial circulation and consisted of MAPCA ligation, closure patch of VSD, reconstruction hypoplasia of PA central branches by the autologous pericardial patch and create continuity between right ventricle and neobifurcation PA using of fresh autologous pericardial valved conduit (APVC) to prepare *ex tempore*. Effective method of PA-VSD-MAPCA surgical repair is one stage total correction.

**Key words:** congenital heart disease, pulmonary atresia with ventricular septum defect, autologous pericardial valved conduit, total correction.

UDC 618.11-006.6:575.113  
PECULIAR FEATURES OF CATECHOLAMINES METABOLISM  
IN WOMEN WITH OVARIAN TUMOURS

V. G. Dubinina, A. I. Rybin, O. V. Lukyanchuk

The comparative analysis of total catecholamines level in blood erythrocytes of patients with various types of the ovarian tumors and practically healthy women was carried out in the article. It was shown that the level of total catecholamines in patients with the ovarian adenocarcinoma increases reliably the same index in women with nonmalignant ovarian tumors and practically healthy patients. The malignancies development accompanies the total catecholamines level increasing in the blood erythrocytes depot. The reliable correlation of the total catecholamines level with the tumor differentiation degree was taken place. The authors consider that the total catecholamines level increasing is a component of sanogenesis as an organism reaction on tumor growth.

**Key words:** ovarian tumors, ovarian adenocarcinoma, catecholamines, disregulation, sanogenesis.



УДК 616-089-618.1-612.62-053.2  
ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ

М. Г. Мельниченко, Е. И. Драгомирецкая

Учитывая необходимость быстрой дооперационной диагностики распространенности аппендикулярного перитонита у детей, мы провели анализ информативности клинических признаков больного до получения данных лабораторного обследования. Подсчет суммарной меры информативности клинических признаков по методу S. Kullback позволил с чувствительностью теста 82,1 % и специфичностью 87,1 % провести дифференциальную диагностику распространенности патологического процесса в брюшной полости.

**Ключевые слова:** информативность признаков, аппендикулярный перитонит, дети.

УДК 616.12-007.2-053.2:616.123]-089.843  
РОЛЬ ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ДВОЙНОГО ОТХОЖДЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ОТ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ТЕТРАДНОГО ТИПА

Я. П. Труба, С. О. Сиромеха, В. В. Лазоришинец

Цель исследования — определение роли паллиативных вмешательств в хирургическом лечении двойного отхождения магистральных сосудов (ДОМС) от правого желудочка (ПЖ) тетрадного типа.

Сравнительный анализ антропометрических и некоторых гемодинамических характеристик пациентов до наложения им анастомоза и перед радикальной коррекцией ДОМС от ПЖ показал, что по большинству показателей имеется статистически достоверная положительная динамика. Из 78 пациентов, выписанных из госпиталя, в последующем 65 (83,3 %) были прооперированы радикально, а 13 (16,7 %) ожидают второго этапа коррекции.

**Ключевые слова:** двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, паллиативные операции, модифицированный анастомоз Блелока.

УДК 616.33-08  
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т. В. Рева, В. Б. Рева

В обзоре литературы проанализированы основные методы лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рассмотрены основные характеристики применяемых препаратов, их эффективность при различных видах рефлюкса. Анализируются преимущества и недостатки каждого из этих препаратов.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, методы лечения.

УДК 616.594.15-08  
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Л. В. Юрлова

У 108 больных различными формами гнездовой алопеции выявлены нарушения показателей тиолдисульфидного обмена, Т-клеточного иммунитета и эндогенной интоксикации. Установлена корреляция между различными клиническими, лабораторными показателями, степенью тяжести и эффективностью лечения больных. Это позволяет прогнозировать течение и исход заболевания.

**Ключевые слова:** гнездовая алопеция, прогноз, степень тяжести, лечение.

УДК 616-007-053.1:616-055.52-07  
АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ РОДИТЕЛЕЙ, У КОТОРЫХ РОДИЛИСЬ ДЕТИ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

И. В. Руденко

Изучены факторы риска рождения детей с врожденными пороками развития у 300 беременных, у которых родился ребенок с врожденным пороком развития. Частота таких пороков колеблется в пределах 1,6–1,96 %. Установлено, что рождение детей с пороками характерно для женщин, постоянно проживающих в больших городах с антропогенной нагрузкой, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, дисплазией соединительной ткани, микроэлементозами.

**Ключевые слова:** медицинская документация, врожденные пороки развития.

УДК 618.174  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Д. М. Железов

Представлены новые данные о становлении и физиологических механизмах менструальной функции, патогенетических предпосылках патологических маточных кровотечений. Показана роль половых стероидных гормонов, факторов роста, простагландинов, лизосомальных ферментов, локального и системного гемостаза. Рассмотрены причины маточных кровотечений. Также представлены результаты исследований по использованию левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы с целью профилактики и лечения патологических маточных кровотечений при отсутствии атипических изменений эндометрия, полипов, субмукозных миом.

**Ключевые слова:** физиологические и патологические маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, аденомиоз, левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система.

УДК 616.923.145-[214:52.14]-7  
ГОРМОНДЕПОНИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ НА ФОНЕ АДАПТАЦИОННО-РЕГУЛЯТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Л. Д. Тодорико

Изучение особенностей гормондепонирующей функции эритроцитов при хронических обструктивных заболеваниях легких у лиц пожилого и старческого возраста показало, что одним из ведущих механизмов прогрессирования заболевания и формирования его системных проявлений является нарушение катехоламин- и йодотирониндепонирующей функции эритроцитов, которая зависит от клинко-патогенетического механизма развития тиреоидной дисфункции.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, тиреоидная дисфункция, пожилой и старческий возраст.

УДК 614.2:378.661(477.74)"451.85"  
КАФЕДРА СОЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И МЕДИЦИНСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА ОГМУ В ПЕРИОД 2003–2008 гг. (к 85-летию кафедры)

О. В. Козаченко, Б. Н. Стречень, В. И. Ткачук, В. С. Бирюков, Е. Е. Мириц

К 85-му юбилею кафедры социальной медицины и медицинского менеджмента ОГМУ материалы статьи представляют организационные, педагогические и научные достижения ее коллектива за последние пять лет (2003–2008).

**Ключевые слова:** Одесский государственный медицинский университет, кафедра социальной медицины и медицинского менеджмента, история.



UDC 616.12-007.2-053.2:616.123]-089.843  
PALLIATIVE SURGERY IN TREATMENT OF DOUBLE-OUTLET  
RIGHT VENTRICLE (TETRALOGY TYPE)

Ya. P. Truba, S. O. Siromakha, V. V. Lazoryshynets

The aim of the research was to determine the part of palliative surgery in treatment of double-outlet right ventricle.

Comparative analysis of anthropometric and some haemodynamic descriptions of patients, before anastomosis and before total repair of DORV showed that there is statistically positive dynamics on most indices. Out of 78 patients, discharged from the hospital, in future 65 (83.3 %) had total surgery, and 13 (16.7 %) are waiting for the second stage of correction.

The existence of anastomosis improves haemodynamic status of patients till a certain moment (6 months).

**Key words:** double-outlet right ventricle, palliative surgery, modified Blalock shunt.

UDC 616-089-618.1-612.62-053.2  
ESTIMATION OF INFORMATION MEASURES OF CLINICAL  
DATA IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF APPENDICULAR  
PERITONITIS IN CHILDREN

M. G. Melnychenko, O. I. Dragomiretska

Taking into consideration a necessity of fast pre-operational diagnosis of appendicular peritonitis in children, we have made the multivariate statistical analysis of clinical variables in child before laboratory data. Calculation of total information measures according to S. Kullback (J) allowed to make differential diagnosis of general and localized peritonitis with sensitivity 82.1 % and specificity 87.1 %.

**Key words:** information measures, appendicular peritonitis, children.

UDC 616.594.15-08  
PROGNOSTIC VALUE OF SOME CLINICAL AND LABORATORY  
INDICES FOR THE ESTIMATION OF EXTENT OF SEVERITY  
AND EFFICIENCY OF TREATMENT AT PATIENTS WITH  
ALOPECIA AREATA

L. V. Yurlova

108 patients suffering from different forms of alopecia areata have violations of indices of thyoidisulfide exchange, T-cellular immunity and endogenous intoxication. Correlation between different clinical, laboratory indices, degree of severity and efficiency of treatment of patients is established. It allows to forecast the course and outcome of the disease.

**Key words:** alopecia areata, prognosis, extent of severity, treatment.

UDC 616.33-08  
MODERN TRENDS OF THE TREATMENT OF PATIENTS  
SUFFERING FROM GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

T. V. Reva, V. B. Reva

In review of the literature the main methods of the treatment of patients suffering from gastroesophageal reflux disease are analysed, the main features of drug usage, their efficiency under different type of the reflux are presented. Advantages and shortcomings of each of these drugs are analysed.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, methods of the treatment.

UDC 618.174  
PHYSIOLOGIC AND PATHOLOGIC UTERINE BLEEDINGS

D. M. Zhelezov

New data about beginning and physiologic mechanisms of menstrual function, pathogenesis of pathologic uterine bleedings are presented. It was detected the role of sex steroid hormones, growth factors, prostaglandins, lisosomal enzymes, local and system hemostasis in etiology of anovulatory and ovulatory uterine bleedings, organic pathology as a basis of abnormal uterine bleeding.

There were established positive effect of using levonorgestrel-releasing intrauterine system to prophylaxis and treatment of pathologic uterine bleeding in case of non-atypical endometrial changes, small intrauterine myomas, adenomyosis, non-atypical endometrial hyperplasia.

**Key words:** physiologic and pathologic uterine bleedings, endometrial hyperplasia, uterine myomas, adenomyosis, levonorgestrel-releasing intrauterine system.

UDC 616-007-053.1:616-055.52-07  
ANALYSIS OF MEDICAL DOCUMENTS OF PARENTS  
WHOSE CHILDREN WERE BORN WITH INNATE TERATOSIS

I. V. Rudenko

The factors of risk of children birth in 300 pregnant women who gave birth to children with innate teratosis are studied. The innate teratosis rate ranges within the limits of 1.6–1.96 %. The birth of children with innate teratosis is typical for women, living in big towns with the anthropogenic loading, burdened obstetric-gynaecological anamnesis, dysplasy of connective tissue, microelementosis.

**Key words:** medical documents, innate teratosis.

UDC 614.2:378.661(477.74)"451.85"  
THE DEPARTMENT OF SOCIAL MEDICINE AND MEDICAL  
MANAGEMENT OF THE OSMU IN THE PERIOD OF 2003–2008 (to  
the 85th anniversary)

O. V. Kozachenko, B. M. Strechen, V. I. Tkachuk, V. S. Biryukov, O. Ye. Mirits

The article presents the organisational, pedagogical and scientific achievements of the Department of Social Medicine and Medical Management of the OSMU to its 85th anniversary.

**Key words:** The Odessa State Medical University, the Department of Social Medicine and Medical Management, history.

UDC 616.923.145-[214:52.14]-7  
THE HORMONE CONTAINING FUNCTION OF ERYTHROCYTES  
AGAINST A BACKGROUND OF ADAPTATIONAL AND  
REGULATORY CHANGES OF THE THYROID GLAND AND  
CORTICOSTEROID DYSFUNCTION OF OLD AGE PATIENTS  
SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

L. D. Todoriko

The study of features of hormone containing function of erythrocytes at the chronic obstructive pulmonary diseases for the persons of elderly and senile age showed that one of leading disease progressing mechanisms and forming of its systemic displays is violation of catecholamine and iodine-thyronin containing function of erythrocytes, which depends on the clinical and pathogenetical mechanisms of development of thyroid dysfunction.

**Key words:** chronic obstructive diseases of the lungs, thyroid dysfunction, middle and senile age.





# ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Повновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що до друку в журналі приймаються матеріали, автор яких (або хоча б один з авторів, якщо стаття написана кількома особами) є передплатником журналу, що повинно підтверджуватися ксерокопією квитанції про передплату.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

*Зауважуємо:* загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загальною підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних

рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляд», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформ-



ляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

**Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. 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>.**

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

*Редакційна колегія*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (104) 2007



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (107) 2008

Одеській обласній клінічній лікарні — 60 років



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (106) 2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (108) 2008



# 2009

## 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

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ