

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (8)
2006

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Академія медичних наук України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін, І. М. Годзієва (*відповідальний секретар*),
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), М. Я. Головенко, О. О. Зелінський,
О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, В. С. Соколовський,
А. С. Сон, В. М. Тоцький, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
В. М. Казаков (Донецьк), Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ),
В. А. Кордюм (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. Х. Мацука (Київ), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса), О. В. Стефанов (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), Ю. І. Фещенко (Київ), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (8) 2006



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(0482) 23-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

Г. М. Гунько
В. М. Попов
С. С. Ракул
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Підписано до друку 30.10.2006.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 10,0.
Тираж 300 пр. Зам. 894.

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

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ПОЛІМОРФІЗМ ПРОМОТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ
РЕЦЕПТОРІВ АЛЬФА І БЕТА ПРИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ
В. Г. Дубініна, В. П. Доменюк,
Т. Г. Вербицька, В. В. Бубнов 3

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ВІРУСІНДУКОВАНУ
ПРОДУКЦІЮ ІНТЕРФЕРОНУ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ
О. В. Кучеренко, Я. В. Рожковський 6

Нові медико-біологічні технології

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
НОВОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТУ
О. А. Бас, А. О. Седлецька, Н. А. Івченко 9

РОЗРОБКА МЕТОДУ ІММОБІЛІЗАЦІЇ ПЕРОКСИДАЗИ
В ПОЛІ-N-ВІНІЛКАПРОЛАКТАМ
О. В. Осійчук, О. В. Севаст'янов 13

ПОЛІМЕРНІ ПЛІВКИ ДЛЯ ІНТРАНАЗАЛЬНОЇ
ДІАГНОСТИКИ НЕПЕРЕНОСИМОСТІ АСПІРИНУ
І. І. Романовська, С. М. Пухлік 16

ЭЛЕКТРОННО-МЕХАНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
ДЛЯ ВИРТУАЛЬНОГО И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
АНАЛИЗА МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ЗУБНОГО ПРОТЕЗА
М. Кухта, В. Михальски, А. Хвалеба 21

Оригінальні дослідження

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
АМЛОДИПІНУ В ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ
НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ
Л. В. Ануфрієва, М. І. Яблучанський 27

ЗНИКНЕННЯ МАТЕРИНСЬКИХ АНТИТІЛ ДО ВІЛ
У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, НАРОДЖЕНИХ
ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ
М. Л. Аряєв, Н. В. Котова, О. О. Старець 30



Одеса
Одеський медуніверситет
2006

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

РОЛЬ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ О. А. Бабуріна, І. М. Смольська, Н. А. Герасимова, В. Д. Маренчук	35
ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ Ф. Д. Евчев	38
ПЕРОКСИДНА ОКСИДАЦІЯ ЛІПІДІВ І ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНОМУ ХЛАМІДІОЗІ Г. К. Кондакова	42
ОСТЕОТРОПНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСО НА МОДЕЛІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна	45
ОКТРЕСТАТИН У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ В. В. Міщенко, Д. М. Давидов, С. В. Кадочников, П. В. Строганов	49
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС С АЛИМЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ СТРЕССА И ПРООКСИДАНТА ДЕЛАГИЛА И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин, О. И. Скиба, Е. К. Ткаченко, О. О. Протункевич	52
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИСОКОТОНОВОЇ ТЕРАПІЇ В РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ І-ІІ СТУПЕНЯ І. П. Шмакова, Я. С. Афанасьєва	56
АДЕНІЛОВІ НУКЛЕОТИДИ МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ЩУРІВ ПРИ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ І ЗАСТОСУВАННІ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ — ГЕРМАКОРДУ В. В. Годован, В. Й. Кресюн	61

Огляди

ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ Ф. І. Костєв, Р. Р. Антонів	67
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ	71

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 8 від 01.05.2006 р.*

До відома авторів!

Постановами Президії ВАК України № 1–05/6 від 11 червня 2003 р. і № 1–05/10 від 10 грудня 2003 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із біології та медицини.

Передплатні індекси:

для підприємств та організацій — **08204**

для індивідуальних передплатників — **08205**

© Досягнення біології та медицини, 2006

УДК 618.145-006

В. Г. Дубініна, канд. мед. наук, доц.,

В. П. Доменюк, канд. біол. наук,

Т. Г. Вербицька, канд. біол. наук,

В. В. Бубнов, канд. мед. наук

ПОЛІМОРФІЗМ ПРОМОТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ АЛЬФА І БЕТА ПРИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Ядерні рецептори представлені великою сім'єю лігандзалежних транскрипційних факторів, включаючи стероїдні рецептори (SRs), тироїд-ретиноїдні рецептори (TR, RARs, RXRs), рецептори вітаміну D3 (VDR), естрогенові рецептори (ER-альфа і ER-бета) та орфанові рецептори, для яких ліганди ще не ідентифіковані. Усі ядерні рецептори мають гідрофобну зону, з якою специфічно зв'язуються ліганди [1]. Дослідження показали, що людина має 2 види естрогенових рецепторів: ER-альфа та ER-бета. Обидва вони зв'язують естрогени і мають різну локалізацію та концентрацію. Між двома видами рецепторів існують структурні розбіжності у лігандзв'язуючій зоні E і у ділянці A, що відповідає за зв'язування з активаційним комплексом AF1. Функціональні розбіжності проявляються в активації транскрипції генів-мішеней у присутності ER-альфа та інгібуванні їх експресії у присутності ER-бета [2].

Для ER-альфа гена ідентифіковано 10 промоторних зон, 3 промоторні зони — A, B і C

[3; 4] — найбільш вивчені. Дані промотори регулюють синтез специфічних транскриптів, які відповідають ER-альфа A, ER-альфа B, ER-альфа C ізоформам. Нині існує дуже мало досліджень щодо мутацій або інших структурних перебудов ER генів при раку ендометрія. Мутації в зоні промоторних регіонів часто спричинюють активацію або втрату функції цих генів. Оскільки розвиток неоплазії ендометрія найчастіше є естрогензалежним процесом, нами проаналізовані промоторні зони ER-альфа A, ER-альфа B, ER-альфа C та ER-бета для пошуку мутацій при раку ендометрія [5–8].

Мета роботи — вивчення поліморфізму промоторних регіонів генів рецепторів естрогенів.

Матеріали та методи дослідження

Тканину ендометрія отримано від 38 хворих гінекологічного відділення онкологічного центру Одеси. Гістологічні типи були такими: аденокарцинома ендометрія — 25, аденоматоз — 6, гіперплазія ендометрія — 5, поліп — 2.

За норму вважали ДНК, виділену з крові здорових пацієнтів, — 4.

Виділяли ДНК із зразків тканини за такою методикою.

До наважки тканини 100–150 мг або до клітин з 1 мл крові додавали 1 мл STE, 1/10 об'єму 10%-го розчину SDS, EDTA до концентрації 50 ммоль і протейназу K до кінцевої концентрації 50 мг/мл. Інкубували при +37 °C протягом ночі або довше — до перетравлення тканини. Потім охолоджували і додавали 1/10 об'єму 3 M розчину ацетату натрію та рівний об'єм хлороформу, м'яко екстрагували на гойдалці протягом 15–20 хв при 160 об/хв. Центрифугували 10 хв при 8000 об/хв. Верхню водну фазу обробляли хлороформом двічі. До водної фази додавали 2 об'єми 95%-го етанолу. Інкубували 1 год при –20 °C, потім центрифугували протягом 10 хв при 8000 об/хв. Осад ДНК промивали в 500 мкл 70%-го етанолу і висушували при кімнатній температурі. Осад розчиняли у 200 мкл буфера ТІ рН-7,6.

Кількість і якість виділених препаратів ДНК оцінювали

електрофорезом в агарозному гелі та спектрофотометрично. Реакцію ампліфікації проводили в об'ємі 25 мкл із праймерами до промоторів ізоформ ER-альфа А, ER-альфа В, ER-альфа С та ER-бета промотору за Sasaki [5].

За допомогою градієнтного блока для ПЛР були відпрацьовані умови відпалу та концентрація іонів Mg для досліджуваних праймерів. Температура відпалу 59 °С для ER-альфа А, ER-альфа С ізоформ та ER-бета, 57 °С — для ER-альфа В. Концентрація іонів Mg — 0,15 ммоль. Для введення флуоресцентної мітки IRD-800 до кожного праймера на 5'-кінець приєднували 18-мірний олігонуклеотид, що являв собою універсальний праймер фага M13-TGT AAA ACG ACG GCC AGT. У реакцію ампліфікації вводили універсальний праймер фага M13-TGT AAA ACG ACG GCC AGT, мічений IRD-800. Таким чином, здійснювалося так зване «хвостове» введення флуоресцентної мітки у праймери в ході реакції ампліфікації. Детекцію та локалізацію точок мутацій здійснювали із застосуванням набору BESS-T scan [Ericentre Technologies] [6]. Одержували PCR-продукти, ампліфікуючи з одним флуоресцентно міченим праймером у присутності суміші, що містить dUTP-нуклеотид. Потім ампліфікати обробляли сукупністю ферментів N-глікозилази й ендонуклеази IV. Статистично відбувався розрив ланцюга ДНК на кожному Т-нуклеотиді. Мічені фрагменти розділяли на секвенуючому поліакриламідному гелі з детекцією флуоресценції.

Результати дослідження та їх обговорення

Внаслідок ПЛР із вихідними праймерами було отримано амплікони промоторних зон ізоформ ER-альфа А — 120 п. о., ER-альфа В — 187 п. о., ER-альфа С — 119 п. о. та ER-

бета — 110 п. о. Скринінг промоторів генів ER-альфа В та ER-альфа С з BESS-T scan [6] у 38 хворих з аденокарциномною ендометрія, атиповою гіперплазією, аденоматозом, поліпами та у 4 здорових контрольних пацієнтів показав ідентичність нуклеотидного складу в усіх досліджених пацієнтів (рис. 1).

Під час пошуку мутацій у промоторних зонах ER-альфа А та ER-бета нами було виявлено одонуклеотидні делеції Т-основи, присутність додаткового фрагмента за рахунок

заміни Т на G у промоторах при раку ендометрія у чотирьох пацієнтів з атиповою гіперплазією. Найчастішим випадком мінливості виявилася делеція у положенні 81 амплікона ER-бета (56 % випадків). Додатково у промоторі ER-бета в одному випадку було виявлено делецію у 48 пар основ (рис. 2). У нормі таких змін не знайдено.

Естрогенові та прогестеронові рецептори наявні при ендометріальній гіперплазії та ендометріодній карциномі, особливо низькодиференційо-

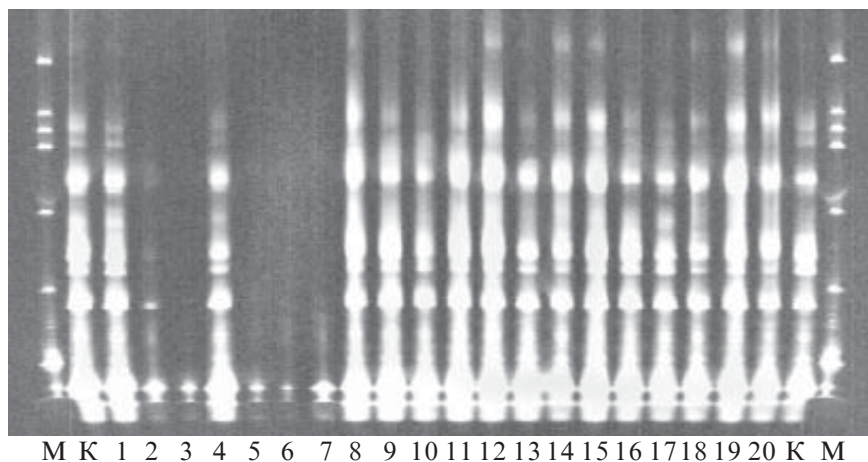


Рис. 1. Електрофореграма продуктів реакції секвенування промоторної зони гена рецептора естрогену ER-альфа: 1–20 — зразки ДНК хворих з аденокарциномною ендометрія; К — контрольні зразки ДНК здорових пацієнтів; М — маркер молекулярної ваги

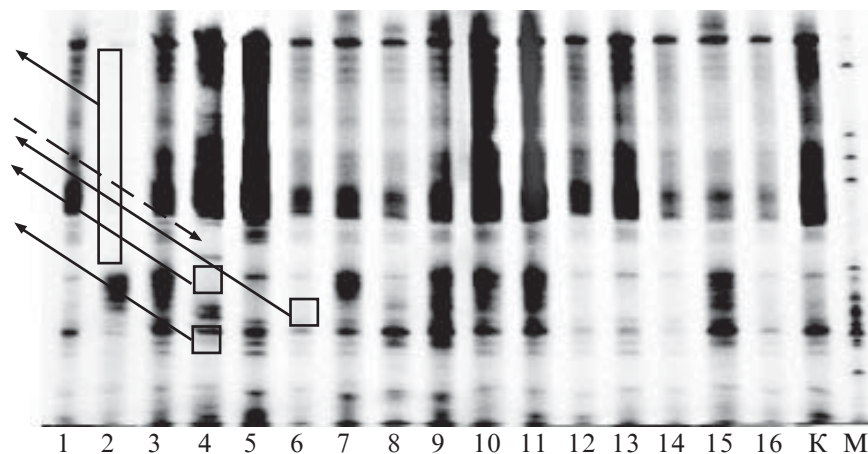


Рис. 2. Електрофореграма продуктів реакції секвенування промоторної зони гена рецептора естрогену ER-бета: 1–16 — зразки ДНК хворих з аденокарциномною ендометрія; К — контрольні зразки ДНК здорових пацієнтів; М — маркер молекулярної ваги

Стрілками позначено:
 □ — відсутність фрагмента;
 - - - — наявність додаткового фрагмента.

ваній [7]. Серозна карцинома та ендометріальна інтраепітеліальна карцинома звичайно негативні за експресією естрогенових рецепторів, виявлених імуногістохімічною технікою.

Як вже зазначалося вище, ідентифіковано 10 промоторних зон [1], три з яких — А, В та С — є найбільш вивченими і регулюють синтез специфічних транскриптів, які відповідають ER-альфа А, ER-альфа В, ER-альфа С ізоформам. Різні типи клітин і тканин мають різні ізоформи транскриптів естрогенових рецепторів. У молочній залозі детектовано найбільшу кількість ізоформ мРНК. В ендометрії превалюють форми А та С; С-ізоформа превалює також у яєчнику. Ступінь експресії у різних ізоформ неоднаковий. Специфічні шляхи ER-експресії забезпечують, наприклад, диференційовану дію естрогенів на тканину-мішень. Зміни у рівні експресії можуть бути епігенетичного походження (метилування), а також результатом генетичних перебудов. Однонуклеотидний поліморфізм (SNP) — найбільш загальний тип варіацій у геномі людини. Так, у роботі [9] продемонстровано генотипні розбіжності при карциномі й у нормі в кодоні 10 екзону 1 естрогенового рецептора альфа.

Оскільки підтипи естрогенових рецепторів альфа і бета різні за функцією й експресією, то величина їх співвідношення характеризує як певну тканину, так і її стан. Наприклад, бета-форма превалює в нормальному яєчнику, а при карциномі яєчника 60 % зразків мають співвідношення альфа/бета більше одиниці [10]. При аденокарциномі ендометрія співвідношення альфа/бета зменшене порівняно з контролем — нормальним ендометрієм у постменопаузі — і становить 3,3 і 6,8 відповідно [11].

Поліморфізм у промоторній зоні рецепторів може порушувати їх експресію в той чи ін-

ший бік, змінюючи тим самим відповідь мішеней, і сприяти промоції пухлинного процесу. Одержані дані щодо виявлення поліморфізму і навіть делеції у промоторній зоні дозволяють зробити подібне припущення виключно лише при аденоматозі та раку ендометрія. Оскільки естрогеновому рецептору бета приписується протективна роль у функції естроген-рецепторного апарату, то, можливо, мутації у промоторі ERβ можуть нівелювати функцію цього гена.

Подальше дослідження варіантів поліморфізму у промоторі естрогенових рецепторів при аденоматозі й раку ендометрія в комплексі з їх вивченням дозволить виявити значення цих змін у розвитку пухлинного процесу.

Скринінг експресії генів естрогенових рецепторів і детекція мутацій у промоторній зоні ERα та ERβ, здійснювані для диференціювання хворих із різним статусом естрогенових рецепторів, дозволять вносити корективи у лікування пухлин ендометрія.

Висновки

Секвенування промоторного регіону ER-альфа А, В, С не виявило нуклеотидних змін у хворих із раком ендометрія, тимчасом як у промоторному регіоні ER-бета виявлені делеції поодиноких нуклеотидів, велика делеція розміром 48 пар основ, а також заміни нуклеотидів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Genomic organization of the human ER alpha gene promotor region* / M. Kos, G. Reid, S. Denger, F. Gannon // *Molecular Endocrinology*. — 2001. — Vol. 15. — P. 2057-2063.
2. *Pettersson K., Gustafsson C. Role of estrogen receptor beta in estrogen action* // *Ann. Rev. Physiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 165-192.
3. *Gustafsson J. Estrogen receptor — a new dimension in estrogen mecha-*

nism of action // *J. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 163. — P. 379-383.

4. *Moras D., Gronemeyer H. The nuclear receptor ligand-binding domain: structure and function* // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — Vol. 10. — P. 384-391.

5. *Cytosine phosphoguanine methylation of estrogen receptors in endometrial cancer* / M. Sasaki, L. Kotcherguina, A. Dharia et al. // *Cancer Research*. — 2001. — Vol. 61. — P. 32-62.

6. *Kangfu Y., Haffner M., Poysa V. Tailed primer base excision sequence scanning [TP-BESS] for detection of single nucleotide polymorphisms [SNPs]* // *Plant molecular biology reporter*. — 2001. — Vol. 19. — P. 49-54.

7. *Biochemical and immunogystochemical estrogen and progesterone receptors in adenomatous hyperplasia and endometrial carcinoma: correlation with stage and other clinicopathologic features* / H. Nyholm, A. Nielsen, J. Lyndrup et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 167. — P. 1334-1342.

8. *Sterman M. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach* // *USA and Canadian Academy of Pathology*. — 2000. — Vol. 13. — P. 295-308.

9. *Single nucleotide polymorphisms of estrogen receptor in human renal cell carcinoma* / Y. Tanaka, M. Sasaki, M. Kaneuchi et al. // *Biochim. and Biophys. Res. Com.* — 2002. — Vol. 296. — P. 1200-1206.

10. *Differential expression of estrogen receptor alpha and beta messenger RNA as potential marker of ovarian carcinogenesis* / P. Pujol, J. Rey, P. Nirde et al. // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 5367-5373.

11. *Well differentiated endometrial adenocarcinomas and poorly differentiated mixed mullerian tumors have altered ER and PR isoform expression* / A. Yazaeru, K. Nunes, M. Dalton et al. // *Oncogene*. — 2001. — Vol. 20. — P. 6965-6968.

ПОЛІМОРФІЗМ ПРОМОТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ АЛЬФА І БЕТА ПРИ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

З метою вивчення поліморфізму промоторних регіонів генів рецепторів естрогенів проаналізовано стан ДНК, виділеної з тканини ендометрія 38 хворих із патологією слизової оболонки матки. Показано, що скринінг експресії генів естрогенових рецепторів і детекція мутацій у промоторній зоні ER-альфа та ER-бета, здійснювані для диференціювання хворих із різним статусом естрогенових рецепторів, дозволяють вносити корективи у лікування пухлин ендометрія.

Ключові слова: рак ендометрія, рецептори естрогенів, промотори, поліморфізм.

ALFA AND BETA ESTROGEN RECEPTORS' PROMOTERS POLIMORPHISM AT ENDOMETRIAL CANCER

Analysis of DNA state that was received from endometrial tissue of 38 patients with the uterine mucosa pathology was carried out with the aim of polymorphism of promoter zones of the estrogen receptors genes study. It was shown that screening of estrogen receptors genes expression and the detection of mutations in a promoter zone ERa and ERb carrying out for the patients with various state of estrogen receptors differentiating will help to make the correctives in treatment of patients with the endometrial tumors.

Key words: endometrial cancer, estrogen receptors, promoters, polymorphism.

УДК 615.214:616.45-001.1/3

О. В. Кучеренко,

Я. В. Рожковський, *д-р мед. наук, проф.***ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ВІРУСІНДУКОВАНУ ПРОДУКЦІЮ ІНТЕРФЕРОНУ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ***Одеський державний медичний університет*

Не викликає сумнівів той факт, що захисні реакції організму в умовах тривалої дії стресових факторів, незважаючи на свою неспецифічність, мають індивідуальні особливості, характер яких значною мірою залежить від вікового стану тварин. Оскільки ж імунні реакції залишаються провідними в комплексі адаптивних механізмів, які забезпечують захист організму, вивчення вікових особливостей імунних зрушень на різних етапах формування стрес-синдрому могло б сприяти удосконаленню відомих і впровадженню нових, індивідуалізованих підходів до їх фармакологічної корекції [1; 3–5]. Найбільш суперечливими сьогодні залишаються дані щодо вікових особливостей впливу стресу на імунні реакції в умовах вірусного інфекційного процесу. Це пояснюється, по-перше, дією різних за силою і тривалістю стресових факторів, по-друге, специфікою репродукції конк-

ретного збудника вірусної інфекції, по-третє, віковими особливостями порушення конкретних механізмів протівірусної резистентності в умовах розвитку стрес-реакції [4–8]. Ці обставини були враховані в наших експериментах. Беручи до уваги, що одним із найпотужніших механізмів захисту організму від вірусної інфекції є його здатність відповідати продукцією інтерферону, **метою** нашої роботи стало вивчення особливостей інтерфероноутворення у різних за віком тварин після їх зараження вірусною інфекцією на різних стадіях хронічного стрес-синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на статевозрілих (віком 4 міс) і старих (15 міс) мишах лінії СВА масою 18–20 г. Хронічний стрес у стадії виснаження відтворювали шляхом 4-добової депривації парадоксально-

го сну. Стан протівірусної резистентності організму оцінювали за вірусіндукованим інтерфероноутворенням, яке моделювали шляхом інтраназального зараження тварин сублетальною дозою патогенного штаму вірусу грипу А 3,5 Іg ЕІД₅₀ (0,2 мл). Відповідна доза вірусу грипу А була визначена серією попередніх дослідів із зараженням піддослідних тварин різними дозами збудника інфекції з наступною реєстрацією загибелі заражених мишей протягом 14 діб. Зараження кожної групи здійснювали після припинення експозиції стресу. α -Інтерферон у сироватці крові визначали через 2, 4 і 7 діб після інфікування шляхом титрування його протівірусної активності загальноприйнятним методом [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в сироватці крові статевозрілих інтактних мишей через 2 доби

після зараження сублетальною дозою вірусу грипу А титр α -інтерферону становив 1:140, через 4 доби він зменшувався до 1:80, через 7 днів — до 1:40. Протягом двотижневого періоду спостережень летальність становила усього 21,0 %. Зараження сублетальною дозою вірусу грипу А старих мишей також спонукало інтерфероутворення, яке за своєю інтенсивністю у досліджувані після зараження періоди суттєво не відрізнялося від аналогічних показників у статевозрілих інтактних мишей, хіба що через 7 днів після зараження титр α -інтерферону в старих мишей перевищував у 1,5 разу відповідний показник групи порівняння (таблиця). Водночас, летальність старих мишей від інфекції була вищою — 32,2 %, що вказує на їх меншу резистентність до вірусної інфекції.

Зараження статевозрілих мишей, які зазнали впливу одnodобового стресу, майже не змінювало інтенсивності інтерфероутворення, характерної для інтактно́ї групи, та не позначалося на показнику їхньої смертності. Разом із тим, інфікування старих тварин після одnodобового стресу характеризувалося зменшенням інтенсивності інтерфероутворення порівняно з інтактною групою: через 2 доби після зараження — в 1,38 разу, з четвер-

тої по сьому добу — в 2 рази. Смертність від зараження зростала майже вдвічі і становила 61,4 % порівняно з 32,2 % в інтактній групі. Отже, у старих тварин, на відміну від статевозрілих, експозиція одnodобового стресу зменшує інтенсивність інтерфероутворення у відповідь на зараження сублетальною дозою вірусу грипу А та підвищує їх смертність від інфікування (див. таблицю).

Зараження мишей, яке здійснювалося після дводобового стресу, виявило суттєві вікові розбіжності в характері вірусіндукованого інтерфероутворення. Якщо зараження статевозрілих мишей спричиняло додаткову інтенсифікацію вірусіндукованого інтерфероутворення в усі періоди спостережень та зменшувало летальність інфікованих тварин до 16,2 %, то реакція старих тварин на інфікування мала протилежний характер. Рівень α -інтерферону в сироватці крові у тварин цієї групи через 2 доби після зараження знижувався до 1:50, через 4 доби — до 1:35, через 7 днів — до 1:20, що більш ніж у 3,5 разу було меншим за аналогічні показники статевозрілих мишей. Таким чином, попередній дводобовий стрес спричиняв додаткове напруження механізмів противірусної резистентності

статевозрілих мишей, тимчасом як у старих мишей подібні механізми зазнавали пригнічення. Внаслідок цього смертність старих тварин після зараження сублетальною дозою вірусу грипу А збільшувалася до 100 %, що може вказувати на стимулюючий вплив стресу на генералізацію вірусного інфекційного процесу в цій групі.

Інфікування тварин, яке здійснювалося після експозиції тридодобового стресу, встановило виразне пригнічення вірусіндукованого інтерфероутворення у статевозрілих і старих мишей. Однак титри α -інтерферону в усі періоди після зараження у статевозрілих тварин залишалися майже втричі вищими, ніж у старих. Відрізнялися ці групи і за своєю летальністю: у статевозрілих мишей вона протягом 14 днів після зараження доходила до 84,0 %, тимчасом як 100%-на загибель старих мишей спостерігалася вже протягом перших п'яти днів після їх інфікування.

Найбільш глибокі порушення інтерферонзалежних механізмів противірусної резистентності нами були встановлені в умовах 4-добової депривації сну, яка, як відомо, відповідає стадії виснаження хронічного стресу [4]. За цих умов післястресове інфікування сублетальною дозою вірусу грипу А статевозрілих мишей характеризувалося вкрай низькими показниками індукції інтерфероутворення. Титр α -інтерферону в сироватці крові у цієї групи мишей через 2 доби після зараження становив 1:25, через 4 доби — 1:20, що відповідало усього 17,8 та 25,0 % від аналогічних показників інтактно́ї групи. Протягом п'яти днів після зараження всі тварини цієї групи гинули. На відміну від статевозрілих, старі тварини, які зазнали 4-добового стресу, майже взагалі втрачали здатність відповідати інтерфероутворенням у відповідь на інфікування суб-

Таблиця

Зміна титрів α -інтерферону та рівня летальності у мишей, заражених сублетальною дозою вірусу грипу А, на різних етапах стрес-синдрому

Група тварин		Термін після зараження, днів			Летальність, %
		2	4	7	
Інтактні тварини	Статевозрілі	1:140	1:80	1:40	21,0
	Старі	1:125	1:80	1:60	32,2
Стрес — 1 доба	Статевозрілі	1:150	1:75	1:48	19,6
	Старі	1:90	1:40	1:30	61,4
Стрес — 2 доби	Статевозрілі	1:180	1:120	1:70	16,2
	Старі	1:50	1:35	1:20	100,0
Стрес — 3 доби	Статевозрілі	1:85	1:30	1:25	84,0
	Старі	1:30	1:10	-/-	100,0*
Стрес — 4 доби	Статевозрілі	1:25	1:20	-/-	100,0*
	Старі	1:10	-/-	-/-	100,0**

Примітка. * — всі тварини загинули через 5 днів після зараження; ** — всі тварини загинули через 3 доби після зараження.

летальною дозою вірусу грипу А. В сироватці крові у мишей цієї групи титр інтерферону через 2 доби становив 1:10, тимчасом як у інтактних тварин він дорівнював 1:125. Тому 100%-на загибель тварин рееструвалася вже через 3 доби після їх зараження (див. таблицю). Отже, хронічний 4-добовий стрес призводить до повного виснаження природних інтерферонзалежних механізмів резистентності, сприяючи генералізації вірусної інфекції та переходу сублетальної дози вірусу грипу в летальну. У старих тварин порушення протівірусної резистентності більш глибокі та розвиваються вже на ранніх етапах хронічного стресу.

Висновки

1. Незважаючи на те, що у статевозрілих і старих інтактних мишей інтенсивність інтерфероноутворення у відповідь на зараження сублетальною дозою вірусу грипу А є приблизно однаковою, летальність від зараження у старих мишей вища.
2. Хронічний стрес на початкових етапах додатково стимулює вірусіндуковане інтерфероноутворення у статевозрілих мишей, підвищуючи

їх резистентність до сублетальної вірусної інфекції, тимчасом як у старих мишей, навпаки, спостерігається пригнічення інтерфероноутворення, починаючи вже з першої доби стресу, тобто стадія резистентності стресу, з характерною для статевозрілих мишей стимуляцією механізмів протівірусного захисту, у старих тварин відсутня.

3. Хронічний 4-добовий стрес призводить до повного виснаження природних інтерферонзалежних механізмів резистентності, сприяючи генералізації вірусної інфекції та переходу сублетальної дози вірусу грипу в летальну. У старих тварин порушення протівірусної резистентності більш глибокі та розвиваються вже на ранніх етапах хронічного стресу. Це вказує на підвищену чутливість підданих стресу старих мишей до вірусної інфекції та необхідність проведення у цієї групи імунопрофілактичних заходів (можливо, із застосуванням індукторів інтерферону) вже на ранніх етапах розвитку стрес-синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Актуальные проблемы геронтологии* / Под общ. ред. В. Н. Шабалина. — М.: РНИИ геронтологии, 1999. — 254 с.
2. *Павлушина С. В., Орлова Т. В.* Ускоренный метод микротитрования интерферонов по задержке цитотоксического действия вируса везикулярного стоматита // *Вопр. вирусологии.* — 1981. — Т. 26, № 2. — С. 242-245.
3. *Прискорене старіння та шляхи його профілактики: Матеріали 2-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Одеса, 18-19 жовтня 2001 р.* — К., 2001. — 251 с.
4. *Рожковський Я. В.* Патогенетичні механізми порушення імунологічної резистентності організму за умов формування стрес-синдрому та шляхи їх фармакологічної корекції: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одеса, 2002. — 34 с.
5. *Сатин М. Р., Никитюк Д. Б.* Иммунная система, стресс и иммунодефицит. — М.: АПП «Джангар», 2000. — 184 с.
6. *Duckett S., J. C. de la Torre.* Pathology of the aging human nervous system. — Oxford: Oxford Univ. Press, 2001. — 608 p.
7. *Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in olders adults* / J. K. Kiecolt-Glaser, R. Glaser, S. Gravenstein et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1996. — Vol. 93. — P. 3043-3047.
8. *Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity* / J. F. Sheridan, C. Dobbs, J. Jung et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 803-808.

УДК 615.214:616.45-001.1/3

О. В. Кучеренко, Я. В. Рожковський
ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ВІРУСІНДУКОВАНУ ПРОДУКЦІЮ ІНТЕРФЕРОНУ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ

Вивчали особливості інтерфероноутворення у статевозрілих і старих мишей, заражених сублетальною дозою вірусу грипу А на різних етапах формування стрес-синдрому. Встановлено, що хронічний стрес на початкових етапах додатково стимулює вірусіндуковане інтерфероноутворення у статевозрілих мишей, підвищуючи їх резистентність до сублетальної вірусної інфекції, тимчасом як у старих мишей — навпаки, спостерігається пригнічення інтерфероноутворення, починаючи вже з першої доби стресу, тобто стадія резистентності стресу, з характерною для статевозрілих мишей стимуляцією механізмів протівірусного захисту, у старих тварин відсутня. Хронічний 4-добовий стрес призводить до повного виснаження природних інтерферонзалежних механізмів захисту, сприяючи генералізації вірусної інфекції та переходу сублетальної дози вірусу грипу в летальну. У старих тварин ці порушення більш глибокі й розвиваються вже на ранніх етапах хронічного стресу.

Ключові слова: хронічний стрес, тварини різного віку, вірусіндуковане інтерфероноутворення, протівірусна резистентність.

UDC 615.214:616.45-001.1/3

О. V. Kucherenko, Ya. V. Rozhkovsky
THE INFLUENCE OF CHRONIC STRESS ON VIRUS-INDUCED INTERFERON PRODUCTION IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE

It was studied interferonogenesis in adult and old mice, infected by sublethal dose of grippe A virus in different stage of stress-syndrome. It was established that chronic stress in early stage stimulated virusinduced interferonogenesis in adult mice and increased its resistance to sublethal viral infection. In old mice we observed depression of interferonogenesis after the first day of experimental old mice didn't demonstrate the resistance stage of stress-syndrome with increasing of antiviral activity. A chronic 4-day stress leads to global depression of antiviral activity and generalization of viral infection, transforms a sublethal dose to a lethal one. Old animals had more expressive changes of antiviral activity at the early stage of a chronic stress-syndrome.

Key words: chronic stress, animals of different age, virus-induced interferonogenesis, antiviral resistancy.

УДК 616.314.17-008.1-083:615.38

О. А. Бас, канд. мед. наук, доц.,
А. О. Седлецька, канд. мед. наук,
Н. А. Івченко, канд. мед. наук,

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НОВОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТУ

Одеський державний медичний університет

Запальні захворювання пародонта серед населення різних країн світу посідають одне з перших місць серед стоматологічної патології [1; 2]. За даними літератури, патологічні процеси, зумовлені захворюваннями пародонта, виникають у 5 разів частіше, ніж при ускладненнях захворювань зубів.

Останнім часом спостерігаються значні зміни і в самій структурі захворювань пародонта, виявляються ранні прояви його запальних генералізованих уражень, зростає частота швидко прогресуючих форм пародонтиту [3; 4]. Враховуючи, що нині відбуваються зміни структури населення країн Європи, в тому числі й в Україні, а саме збільшення кількості літніх людей, виникає необхідність подальшого уточнення структури та особливостей клінічного перебігу захворювань пародонта в осіб різного віку (особливо старшого) з метою планування оптимальних лікувально-профілактичних заходів.

Детальне вивчення хвороб пародонта в багатьох країнах світу значно підвищило теоретичний рівень цієї гострої проблеми. Вивчено етіологічні фактори захворювання, з'ясовано окремі сторони механізму розвитку патологічного процесу.

Встановлено основоположну роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі пародонтиту внаслідок ушкодження і деструктуризації клітинних мембран у результаті гідролізу фосфоліпідів під дією активованої фосфоліпази A_2 . Тому для практичної стоматології значний інтерес являють пародонтопротекторні препарати на основі есенціальних фосфоліпідів, мембраностабілізуюча дія яких відбувається шляхом безпосереднього вбудовування молекул фосфоліпідів у структуру ушкоджених мембран, заміщенням дефектів і відновленням порушеної бар'єрної функції, цілісності подвійного ліпідного шару клітинних мембран. Одним із таких препаратів є лецитин, який має виражені антиоксидантні, гіпоглікемічні, остеотропні властивості, конкурентно інгібує фосфоліпазу A_2 [5].

Стоматологічна профілактика захворювань пародонта складається з цілого комплексу взаємно доповнюючих лікувально-профілактичних заходів, серед яких суттєва роль відводиться раціональній гігієні порожнини рота, особливо використанню зубних паст із цілеспрямованою пародонтопротекторною дією [6]. Саме тому розробка засобів гігієни з вираженими патогенетично

спрямованими пародонтопротекторними властивостями є актуальною проблемою стоматології.

Ефективність лікування захворювань пародонта визначається тривалістю досягнутої ремісії. Значна роль при цьому надається превентивній терапії, яка закріплює та продовжує досягнутий терапевтичний ефект. Один із шляхів вирішення цієї проблеми — оптимізація методів превентивної терапії, яка, в першу чергу, базується на використанні фізичних факторів, серед яких особливе місце посідає локальний дозований вакуум.

Таким чином, лікування та профілактика запальних захворювань пародонта залишається актуальною проблемою, яку можна вирішити тільки застосуванням комплексних, патогенетично зумовлених засобів стабілізації патологічного процесу, розробкою методу превентивної терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит з урахуванням структури й особливостей клінічного перебігу захворювань пародонта в осіб різного віку.

Попередні наші дослідження довели, що лецитин має виражений вплив на деструктивно-резорбтивні процеси і процеси мінералізації в альвеолярній кістці. При використанні 5%-ї

лецитинової зубної пасти у щурів показник ступеня атрофії альвеолярного відростка знизився з $(32,50 \pm 0,9)$ до $(26,1 \pm 1,9)$ %, активність лужної фосфатази в ротовій рідині підвищилася з $(38,4 \pm 2,5)$ до $(58,6 \pm 5,5)$ нкат/л [7]. Нами встановлено стабілізуювальну дію локального дозованого вакууму на процеси резорбції альвеолярного відростка в експериментальних тварин, про що свідчить зменшення кількості охоплених патологічним процесом зубів у 2–3 рази.

Відомо, що при фізіологічному процесі старіння організму відбувається інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), спостерігається недостатність антиоксидантної системи (АОС), що вказує на необхідність застосування антиоксидантних і мембраностабілізуювальних препаратів, до яких належить лецитин, при генералізованому пародонтиті, особливо у літніх людей.

Метою дослідження стало обґрунтування нового методу лікування генералізованого пародонтиту шляхом комплексного застосування лецитинових препаратів і локального дозованого вакууму середнього ступеня.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на моделі спонтанного ураження тканин

пародонта у 120 щурів [8]. Було сформовано 4 групи тварин, по 30 щурів у кожній групі, які були рівномірно поділені на дві підгрупи: А — «молоді» тварини, Б — «літні» тварини. Щурам 1-ї групи один раз на день зуби чистили зубною пастою-плацебо. Тварини 2-ї групи разом із кормом одержували лецитин сояшниковий з розрахунку 1 г на 1 кг маси, і один раз на день їм проводили сеанс локального дозованого вакууму середнього ступеня $520,0\text{--}533,3$ гПа (ЛДВ) [9]. Щурам 3-ї групи один раз на день зуби чистили зубною пастою «Лецитинова» та проводили сеанс ЛДВ. Тварини 4-ї групи разом із кормом одержували лецитин сояшниковий з розрахунку 1 мг на 1 кг маси, один раз на день їм чистили зуби зубною пастою «Лецитинова», проводили сеанс ЛДВ. Тривалість експерименту — 60 дб.

Після закінчення експериментів у щурів збирали ротову рідину, під рауш-наркозом проводили евтаназію методом тотального кровопускання, виділяли зубощелепні блоки, одержували біоптати ясен та альвеолярної кістки. В надосадовій частині гомогенатів визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР), у кістці альвеолярного відростка — вміст Са і Р [10].

Ступінь атрофії альвеолярного відростка щелеп визначали методом біометрії лінійних розмірів оголення коренів молярів [11].

Результати дослідження оброблялися методами математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента на персональному комп'ютері IBM PC у пакетах "Statgraphic-2,3" і "Statistica-5".

Результати дослідження та їх обговорення

Показники стану ПОЛ у тканинах ясен молодих щурів після використання лецитинових препаратів і ЛДВ вказують на тенденцію до зниження вмісту МДА у тварин 3-ї групи з $(33,7 \pm 4,8)$ до $(29,1 \pm 2,1)$ мкмоль/кг, у 4-й групі — до $(26,7 \pm 2,3)$ мкмоль/кг ($P < 0,05$); деяке збільшення активності СОД і вірогідне підвищення активності ГП у 4-й групі (з $(0,67 \pm 0,05)$ до $(0,73 \pm 0,05)$ мкмоль/(хв·кг), $P < 0,05$, рис. 1). У гомогенатах альвеолярної кістки знизився рівень МДА в 3-й і 4-й групах на 9,2 та 25 мкмоль/кг відповідно, відзначено деяке підвищення активності СОД і ГР, збільшення активності ГП у 4-й групі на 0,15 мкмоль/(хв·кг) (рис. 2).

Показники ПОЛ у тканинах пародонта «літніх» тварин після використання лецитинових препаратів і ЛДВ мали найбільш виражені зміни. У тканинах ясен відбулося значне зни-

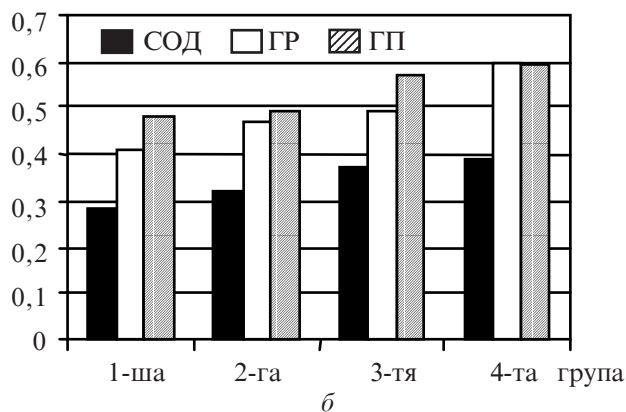
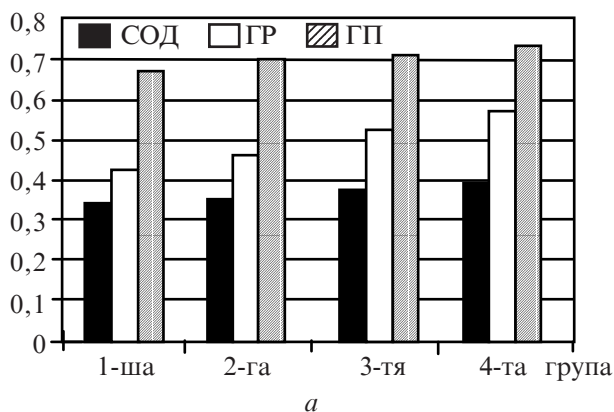


Рис. 1. Активність СОД (ум. од.), ГР (мкмоль/кг), ГП (мкмоль/кг) гомогенатів ясен у «молодих» (а) та «літніх» (б) щурів

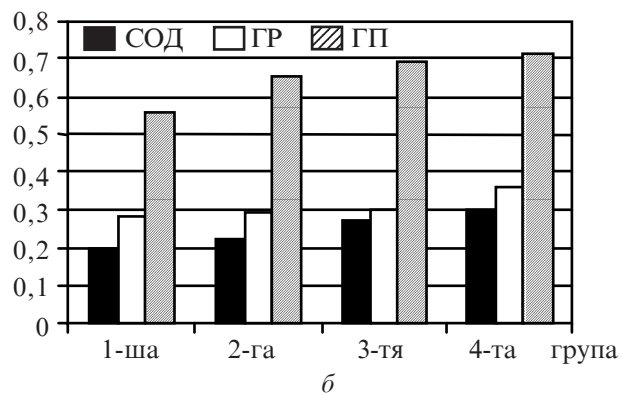
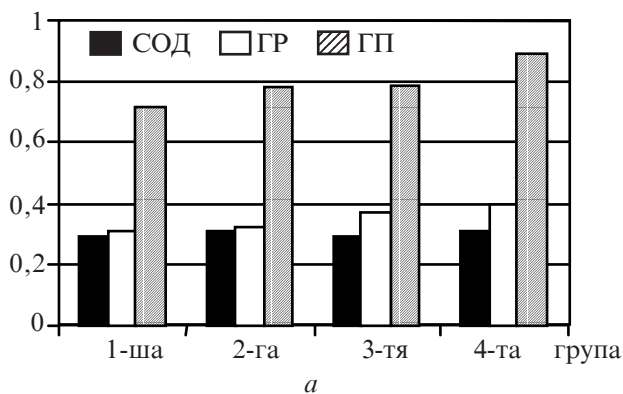


Рис. 2. Активність СОД (ум. од.), ГР (мкмоль/кг), ГП (мкмоль/кг) гомогенатів альвеолярного відростка у «молодих» (а) та «літніх» (б) щурів

ження рівня МДА у щурів 4-ї групи до $(40,1 \pm 3,4)$ мкмоль/кг, тимчасом як у тварин групи порівняння показник МДА становив $(55,7 \pm 4,5)$ мкмоль/кг, $P < 0,01$. Також збільшилась активність СОД у щурів 3-ї групи до $(0,37 \pm 0,03)$ ум. од. (у групі порівняння — $(0,34 \pm 0,02)$ ум. од.); активність ГР у тварин 4-ї групи підвищилася до $(0,60 \pm 0,05)$ мкмоль/(с·кг) (у групі порівняння — $(0,41 \pm 0,04)$ мкмоль/(с·кг)); ГП у тварин 3-ї групи до $(0,57 \pm 0,04)$ мкмоль/(хв·кг), 4-ї групи — до $(0,59 \pm 0,04)$ мкмоль/(хв·кг), (група порівняння відповідно $(0,67 \pm 0,05)$ і $(0,48 \pm 0,03)$ мкмоль/(хв·кг), $P < 0,05-0,01$).

Таким чином, результати експериментальних досліджень свідчать, що препарати лецитину найефективніші при комплексному використанні разом із ЛВД у «літніх» тварин, про що свідчать показники стану пародонта та системи ПОЛ-АОС.

Виявлено також значне зниження показника ступеня резорбції альвеолярної кістки у щурів старшої вікової групи, що вказує на посилення процесів репаративної регенерації кістки під впливом лецитину та ЛВД (рис. 3). Порівняно з контрольною групою ступінь атрофії кістки у «літніх» щурів 4-ї групи була менша на 29,7 %, тимчасом як у «молодих» щурів 4-ї групи дані відрізняються тільки на 19,9 %.

Аналіз результатів вивчення вмісту кальцію та фосфору в альвеолярній кістці експериментальних тварин показав, що при старінні організму вміст кальцію в кістці майже не змінюється, а фосфору — зменшується. Застосування лецитину забезпечує збільшення вмісту кальцію та фосфору в кістці альвеолярного відростка у тварин всіх вікових груп, але найістотніші зміни відбуваються при комплексному використанні лецитинових пре-

паратів із ЛВД у групі «літніх» тварин. Вміст кальцію в золі альвеолярного відростка зростає у «молодих» щурів 4-ї групи з $(26,5 \pm 0,2)$ % (контрольна група) до $(32,1 \pm 0,3)$ %, фосфору — з $(53,8 \pm 0,4)$ до $(69,9 \pm 0,6)$ %, ($P < 0,05$), а у «літніх» тварин відповідно кальцію — з $(28,1 \pm 0,3)$ до 39,9 % і фосфору — з $(45,7 \pm 0,4)$ до $(58,8 \pm 0,5)$ %, ($P < 0,01$) (див. рис. 3).

Процес мінералізації включає велику кількість взаємопов'язаних факторів і механізмів, найважливіший серед яких — локальне збільшення вмісту іонів кальцію і фосфатних груп до рівня, при якому могла б відбутися спонтанна преципітація мінералів. Вірогідно, що саме на цій стадії в механізм мінералізації включається лецитин як джерело фосфатів і стимулятор мінералізації. Крім того, він може також впливати на процес взаємодії іонів кальцію та фосфатів.

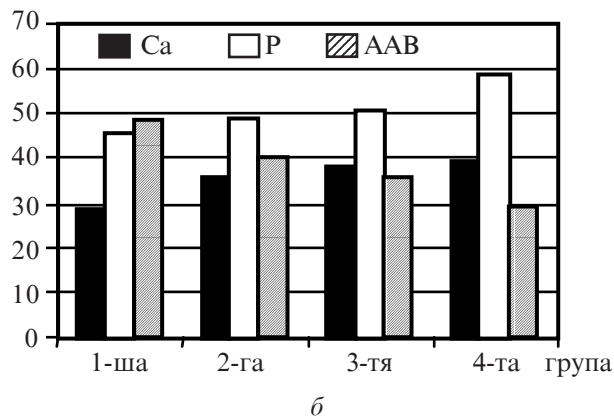
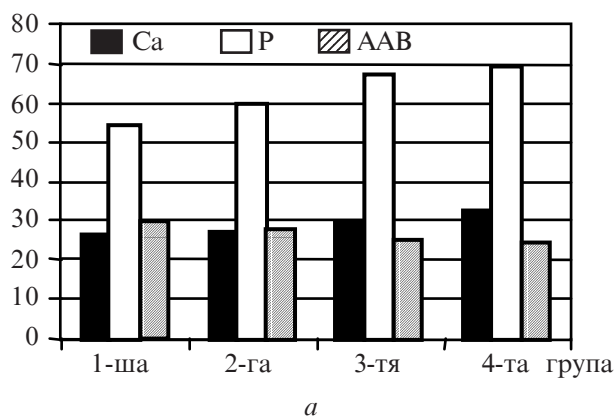


Рис. 3. Ступінь атрофії альвеолярного відростка (ААВ, %), вміст Са, Р у кістці альвеолярного відростка «молодих» (а) та «літніх» (б) щурів

Таким чином, одержані нами дані свідчать, що лецитин у складі запропонованих лікувальних комплексів активно включається в процес регенерації альвеолярної кістки і сприяє зменшенню деструктивно-резорбтивних процесів.

Відомо, що в основі багатьох запально-дистрофічних процесів лежить порушення перекисного окиснення ліпідів. У нормальних умовах неферментативне вільнорадикальне окиснення ліпідів (ВРОЛ) обмежується фізіологічним антиоксидантним захистом (ФАЗ). При порушенні ФАЗ у результаті дії патогенетичних факторів, серед яких може бути недостатнє надходження екзогенних антиоксидантів, у тканинах лавиноподібно наростає накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів. При цьому розвивається синдром пероксидації, що сприяє ушкодженню клітинних мембран і тканин у цілому. Підвищення вмісту в організмі перекисів спостерігається при різних патологічних станах, особливо при старінні організму [12; 13].

Оскільки беззаперечний зв'язок поширеності й тяжкості пародонтиту з віком, являє інтерес проблема участі в генезі пародонтиту загальнобіологічних вільнорадикальних механізмів старіння. Дослідження, проведені у людей, показали, що з віком спостерігається збільшення ВРОЛ, підвищення проагрегаційних властивостей тканин пародонта, що сприяє розладу мікроциркуляції в судинах і виникненню запально-дистрофічних явищ у пародонті [14].

Якщо припустити, що лецитин має антиоксидантні властивості, то його вплив на процеси остеогенезу в експериментальних тварин «літнього віку» відбувається ще на ранніх етапах репаративної регенерації, і саме він відіграє значну роль в усуненні одного з головних патогенетичних факторів розвитку пародонтиту.

Отже, лецитинові препарати можуть мати позитивний вплив на мінеральний обмін, на процеси перекисного окиснення ліпідів у тканинах пародонта. При цьому виявлено підвищення вмісту основних мінеральних компонентів кістки, зниження інтенсивності ПОЛ і підвищення АОС. Проте якщо вплив на мінеральний обмін у кістковій тканині був вираженим у тварин будь-якого віку, то інгібування процесу пероксидації було значно істотнішим у щурів старшої вікової групи.

Одержані дані свідчать, що механізм впливу лецитину на пародонт у «молодих» і «літніх» тварин має різну спрямованість. У молодому віці відбувається активізація репаративної регенерації (ймовірно на етапі спонтанної преципітації мінералів при утворенні ангиогенної кісткової структури), а при старінні організму — посилення регенерації, але, що важливіше, відбувається інгібування одного з головних факторів генералізованого пародонтиту — процесу ПОЛ. Застосування ЛДВ регулює енергетичний обмін, відновлює мікроциркуляцію, стабілізує процес резорбції альвелярних відростків щелеп.

Аналізуючи одержані результати в цілому, можна зробити висновок, що найкращий лікувально-профілактичний ефект у всіх вікових групах тварин мало комбіноване використання лецитинових препаратів і ЛДВ, при цьому найбільш виражена пародонтопротекторна дія, встановлена у щурів старшого віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Косенко К. М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 45 с.
2. Борисенко А. В. Нарушение белкового обмена в тканях пародонта при патологии и их коррекция в комплексе лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1992. — 29 с.

3. Грудянов А. И., Стариков Н. А., Бякова С. Ф. Поддерживающая терапия. Её роль при лечении заболеваний пародонта // Пародонтология. — 2001. — № 1-2 (19-20). — С. 24-27.

4. Иванова Ж. В. Распространенность, интенсивность и особенности течения заболеваний пародонта у лиц молодого возраста // Совр. стоматология. — 2002. — № 4. — С. 28-30.

5. Левицкий А. П. Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов // Вісн. стоматології. — 1996. — № 3. — С. 252-258.

6. Косенко К. Н., Терешина Т. П. Профилактическая гигиена полости рта. — Одесса: Изд-во КП ОГТБ, 2003. — 290 с.

7. Седлецка А. О. Обгрунтування застосування лецитину в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту в осіб похилого віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2005. — 20 с.

8. Пешкова Л. В. Спонтанное поражение тканей пародонта у крыс в условиях вивария — как модель пародонтита // Вісн. стоматології. — 1997. — № 2. — С. 163-168.

9. Способ лечения больных пародонтитом / А. с. 1780760, СССР, МКИ³ А 61 М 1/08 Н. А. Ивченко, В. П. Тодорашко, Ю. А. Федоров и др., 1992. Бюл. № 66.

10. Леонтьев В. К., Петрович Ю. А. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии: Метод. пособие. — Омск, 1976. — 95 с.

11. Николаева Е. П. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего шейного симпатического узла: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1967. — 28 с.

12. Лэмб М. Биология старения. — М.: Мир, 1980. — 206 с.

13. Годзиева И. Н., Золотарева А. Е. Противоперекисная глутатионовая энзиматическая система крови при физиологическом старении и осложненном атеросклерозе // Врачебное дело. — 1981. — № 1. — С. 49-52.

14. Силенко Ю. И. Тромбоцитозактивные свойства тканей пародонта и процессы перекисного окисления в них у различных животных и человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львів, 1988. — 17 с.

УДК 616.314.17-008.1-083:615.38

О. А. Бас, А. О. Седлецька, Н. А. Івченко

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НОВОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТУ

У тканинах пародонта «літніх» щурів після комплексного використання лецитину та локального дозованого вакууму середнього ступеня при експериментальному пародонтиті виявлено значне зниження вмісту малонового діальдегіду, збільшення активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, вмісту Ca і P в кістці щелеп, зниження показника ступеня резорбції альвеолярної кістки, атрофії альвеолярного відростка. При цьому найбільш виражена пародонтопротекторна дія встановлена у «літніх» щурів порівняно з тваринами «молодого» віку.

Ключові слова: пародонтит, лецитин, локальний дозований вакуум.

UDC 616.314.17-008.1-083:615.38

O. A. Bas, A. O. Sedletska, N. A. Ivchenko

EXPERIMENTAL BASIS OF A NEW METHOD OF PARODONTITIS THERAPY

After complex use of Lecithine and local dosed vacuum of medium degree for treatment of experimental parodontitis we revealed that in parodontal tissues in group of elder rats the content of Malonic dialdehyde has been decreased. However, the activity of superoxidismutase, glutathionperoxidase, glutathionreductase was increased, the contents of Ca and P became considerably increased. Due to the described above treatment the resorption of alveolar process was also decreased and parodontoprotection was more significant in group of elder rats in comparison with experimental animals of "younger age".

Key words: parodontitis, Lecithine, local dosed vacuum.

УДК 577.152.1:628.314.3

О. В. Осійчук,

О. В. Севастьянов, канд. хім. наук

РОЗРОБКА МЕТОДУ ІММОБІЛІЗАЦІЇ ПЕРОКСИДАЗИ В ПОЛІ-N-ВІНІЛКАПРОЛАКТАМ

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

До недоліків існуючих методів видалення фенолів належать висока енергоємність багатьох із них (наприклад, екстракційних або випарних), невирішеність питань регенерації сорбентів для сорбційних методів, використання агресивних сполук (хлор, озон, пероксид водню) у високих концентраціях, значна витрата реагентів (екстракційні методи) [1–3].

У зв'язку з цим, нині розробляються нові способи видалення фенолів із розчинів, зокрема ферментативні. Застосування ферментів відкриває перспективи ефективнішої утилізації широкого спектра фенольних сполук. Ферменти можна використовувати в широкому інтервалі рН, температур і концентрацій субстратів [4].

Використання ферментів набуло великого розвитку у зв'язку з можливістю їх закріплення на носіях, пошук яких триває. При цьому враховується можливість одержати

біокатализатори з новими функціональними властивостями, підвищеною стабільністю при використанні та зберіганні.

Дана робота присвячена вивченню іммобілізації пероксидази в полі-N-вінілкапролактамі (ПВК), стабілізований фенольними сполуками (фенолом, резорціном, гідрохіноном, пірокатехіном) із подальшим їх ферментативним окисненням у присутності пероксиду водню.

Пероксидаза — фермент класу оксидоредуктаз, що каталізує в присутності пероксиду водню окиснення фенолів, ароматичних амінів тощо [5].

Полі-N-вінілкапролактамі — термоосаджуваний полімер, який має високу гідрофільність, виражену здатність до комплексоутворення, він є нетоксичним, що дозволяє використовувати його як матрицю для іммобілізації широкого спектра біологічно активних

речовин, у тому числі білків, алергенів, ферментів [6].

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували пероксидазу хрому (ПОХ), виділену за модифікованим нами методом Баха [7]. У виділеному ферментному препараті визначали спектральний показник чистоти ($RZ = A_{403}/A_{278} = 1,0$) і активність за фенолом (360 Од/мг препарату).

Концентрацію пероксидази і пероксиду водню визначали спектрофотометрично (СФ-46), використовуючи молярні коефіцієнти поглинання $\epsilon = 102\,000$ моль⁻¹·см⁻¹ при 403 нм і $\epsilon = 72,4$ моль⁻¹·см⁻¹ при 230 нм відповідно [8].

За одиницю пероксидазної активності брали таку кількість препарату, яка каталізувала окиснення фенолу (1 мкмоль) за 20 с при рН-7,0 і 20 °С.

Процес іммобілізації пероксидази полягав у розчиненні

ферменту в 8–10%-му розчині ПВК (М. м. 1,5 млн) з подальшим додаванням отриманого розчину в термостатований при 40 °С 0,1 моль/дм³ Na-фосфатний буферний розчин (рН-7,0), що містить розчин фенольної сполуки як стабілізатора гранулоутворення. Отримані легковідокремлювані гранули ПВК з пероксидазою і включеними фенолами вміщували в Na-фосфатний буферний розчин (рН-7,0) і окиснювали пероксидом водню.

Кількість включеної (η) фенольної сполуки знаходили за

різницею її вмісту в вихідному розчині та в розчинах, одержаних після відокремлення гранул згідно з [9]. Ступінь трансформації включеної в ПВК фенольної сполуки визначали шляхом розчинення гранул у розчині гідроксиду амонію (0,2 моль/дм³).

Результати дослідження та їх обговорення

Підставою для вивчення іммобілізації пероксидази в полі-N-вінілкапролактамах послужили дані робіт [10; 11] про

зв'язування ПВК у ході термоосадження різних сполук, включаючи ферменти, за допомогою фенолів.

Нами запропоновано метод іммобілізації пероксидази хрому в ПВК у присутності стабілізаторів — фенолу, резорцину, пірокатехіну і гідрохінону з подальшим їх окисненням пероксидом водню.

Взаємодія пероксидази і ПВК підтверджена зміною кінематичної в'язкості розчинів і може бути зумовлена як механічним включенням ферменту в сітку полімеру, так і можливим утворенням водневого зв'язку між карбонільною групою капролактаму і гідроксильними групами білка [11].

У спектрах поглинання розчинів ферменту з носієм (200–350 нм) спостерігалось підвищення оптичної густини (гіперхромний ефект), яке доводило взаємодію пероксидази з ПВК, що співвідноситься з даними віскозиметрії (табл. 1). Методом мольних відношень визначали критичне мольне співвідношення ПОХ:ПВК 1:0,4, нижче якого відбувається механічне включення ферменту в матрицю.

Для оптимізації умов іммобілізації пероксидази в полі-N-вінілкапролактамах вивчали масові співвідношення фермент:ПВК, фенол:ПВК, наявність поліетиленгліколю (ПЕГ-6000), вплив рН середовища, температури і часу інкубації.

Як впливає з даних табл. 2, максимальна активність іммобілізованої пероксидази спостерігалась при ваговому співвідношенні ПОХ:ПВК 1:20, додавання ПЕГ (10%-й розчин) сприяло її зростанню в 1,5 рази. Можливо, що збільшення в'язкості середовища при додаванні ПЕГ перешкоджає виходу ферменту в розчин з гранул ПВК. Відомо також, що водорозчинні полімери (поліетиленгліколь, поліетиленімін, полі-L-лізин) є стабілізаторами ферментативної активності ПОХ [12].

Таблиця 1
Визначення в'язкості розчинів пероксидази хрому

Зразки	В'язкість			
	Відносна	Питома	Приведена, мкмоль	Кінематична, м ² /с
ПВК	1,45	0,45	0,34	1,27
ПОХ+ПВК	1,34	0,34	0,25	1,18
ПОХ+ПВК+Фенол	1,23	0,23	0,17	1,08
ПОХ+ПВК+ +Фенол+ПЕГ	1,4	0,40	0,30	1,23

Таблиця 2
Залежність активності пероксидази від масового співвідношення фермент:ПВК*

Вагове співвідношення ПОХ:ПВК	Активність ПОХ			
	Без додавання ПЕГ		З додаванням ПЕГ	
	М±m, ОД/мг	% від вих.	М±m, ОД/мг	% від вих.
1:10	138,9±4,2	38,6	260,2±9,3	72,3
1:20	162,3±5,8	45,1	274,6±8,2	76,3
1:40	124,2±3,5	34,5	254,8±10,1	70,8
1:60	60,1±6,2	16,7	187,2±8,7	52,0

Примітка. * — вагове співвідношення фенол:ПВК 1:3,5; при n = 6 P<0,001.

Таблиця 3
Залежність ступеня включення (η) фенолів у ПВК від вагового співвідношення фенольна сполука:ПВК*

Фенольна сполука	Фенол:ПВК	η , % від вих.
Фенол	1:2,0	73,2
	1:2,5	92,7
	1:(3,0–4,5)	97,5–100,0
Гідрохінон	1:2,0	61,9
	1:2,5	74,3
	1:3,0	88,4
	1:(3,5–4,5)	98,0–100
Резорцин	1:2,0	79,1
	1:2,5	95,4
	1:(3,0–4,5)	100,0
Пірокатехін	1:2,0	77,8
	1:2,5	93,7
	1:3,0 (4,5)	98,0–100,0

Примітка. * — вагове співвідношення фермент:ПВК 1:20; 10%-й розчин ПЕГ.

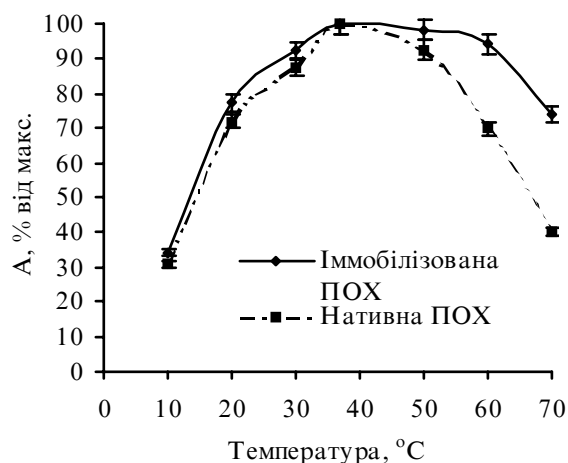
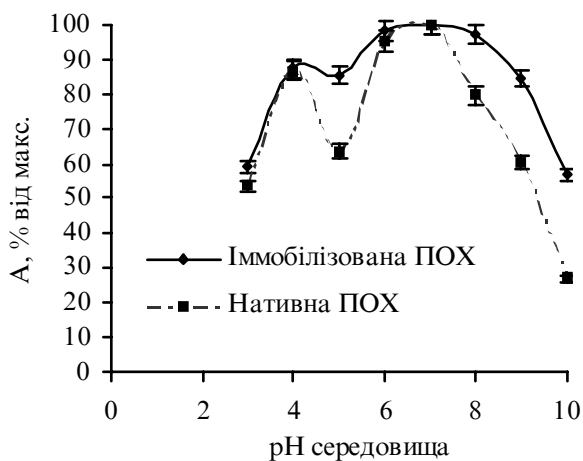


Рис. 1. Залежність активності (А) нативної та іммобілізованої пероксидази від рН (а) і температури (б) інкубаційного середовища: ([фенол]=100 ммоль/дм³; [Н₂О₂]=100 ммоль/дм³; А_{ПОХ}18 ОД/мг)

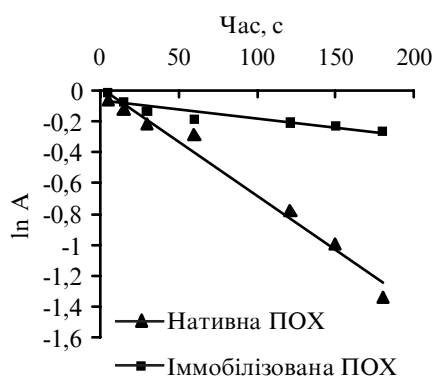


Рис. 2. Термоінактивація нативної та іммобілізованої ПОХ

Встановлено, що ступінь включення фенолів (фенол, гідрохінон, резорцин, пірокатехін) у ПВК залежить від масового співвідношення фенольна сполука:носії, досягаючи максимуму в інтервалі 1:(3,0–4,5) (табл. 3).

Високий рівень включення досліджуваних фенолів (83,5–100 %) спостерігається при їх концентраціях 50–150 ммоль/дм³, за 20 хв при рН=6,0–7,0 і температурі 40–42 °С; при цьому були одержані препарати у вигляді оформлених, стійких гранул сферичної форми.

Процес включення фенолів у ПВК має складний характер: разом із утворенням водневого зв'язку між карбонільною групою капролактамних ланок і гідроксильною групою фенолу (підтверджено методами ЯМР ¹³С і ІЧ-спектроскопії) не можна заперечувати і роль дисперсійних взаємодій і

подальше механічне захоплення фенольної сполуки [4].

При визначенні залежності пероксидазної активності одержаного препарату від рН і температури інкубаційного середовища слід зазначити розширення рН- і термооптимальності активності іммобілізованого ферменту в область кислих і лужних значень (4,0–9,0) і високих температур (20–70 °С) порівняно з нативним (рН=4,0; 6,0–7,0; температура 20–40 °С), що свідчить про стабілізацію іммобілізованої ПОХ (рис. 1). При дослідженні термостабільності було визначено, що інкубація протягом 3 год при 50 °С на 6–8 % знижувала активність іммобілізованого ферменту, а нативного — на 33–35 %. Порівняння констант термоінактивації, розрахованих з кінетичних кривих термоінактивації (рис. 2) нативної та іммобілізованої ПОХ, показало, що іммобілізована ПОХ більш стабільна, ніж нативна форма ферменту ($2,7 \cdot 10^{-5}$ і $1,43 \cdot 10^{-4}$ с⁻⁵ відповідно).

При додаванні перексиду водню в інкубаційну суміш, що містить гранули з іммобілізованою пероксидазою, стабілізованою фенольними сполуками, відзначили утворення високомолекулярних продуктів окиснення фенолів, що накопичувались у гранулах [13].

Нами визначено оптимальні умови проведення кількісної конверсії фенолів, включених у ПВК: концентрація фенольних сполук 25–75 ммоль/дм³, перексиду водню — 50–100 ммоль/дм³, активність пероксидази 18,0–25,2 ОД/мг. Збільшення концентрацій фенолів до 100 ммоль/дм³ і більше спричинює зменшення ступеня їхньої конверсії внаслідок впливу надлишку фенокислих радикалів, які інгібують активний центр ПОХ [14]. Слід зазначити, що ступінь конверсії досліджуваних фенолів нативною ПОХ в 1,5–2 рази менше, ніж іммобілізованою.

Вивчення зберігання іммобілізованої в ПВК пероксидази (3–5 °С) довело кількісне збереження ферментативної активності впродовж 4 міс, тоді як нативний фермент у буферному розчині (рН 7,0) через 2 тиж втрачав до 50 % початкової активності.

Таким чином, розроблено метод іммобілізації пероксидази в полі-N-вінілкапролактамі із стабілізацією ферменту, що дозволяє ефективно використовувати його для видалення і трансформації фенольних сполук із розчинів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запольський А. К. Фізико-хімічні основи технології очищення стічних

вод. — К.: Лібра, 2000. — 551 с.

2. Прейс С. В., Каменев С. Б., Калас Ю. И. Окислительная очистка фенолосодержащих сланцев // Химия и технология воды. — 1994. — № 1. — С. 83-91.

3. Ганиев И. М., Суворкина Е. С., Кабальнова Н. Н. Взаимодействие диоксида хлора с фенолом // Известия Академии наук. Сер. хим. — 2003. — № 5. — С. 1064-1068.

4. Давиденко Т. И., Каед Али Ахмед. Извлечение фенолов из водных растворов поли-N-винилкапролактамом // Химия и технология воды. — 2001. — № 2. — С. 142-149.

5. Wagner M., Nicell J. A. Detoxification of phenolic solutions with horseradish peroxidase and hydrogen peroxide // Water Research. — 2002. — Vol. 36. — P. 4041-4052.

6. Поливинилкапролактан — обратимо осаждаемый термополимер. Соосаждение белков / С. Ф. Шерстюк, И. Ю. Галаев, А. П. Савицкий и др. // Биотехнология. — 1987. — № 2. — С. 179-182.

7. Михлин Д. М. Биологическое окисление. — М.: Изд-во Академии наук СССР, 1956. — 442 с.

8. Метелица Д. И., Савенкова М. И., Купченко В. П. Оптимизация использования пероксидазы хрена и ее антител в иммуноферментном анализе // Прикл. биохим. и микробиология. — 1987. — № 1. — С. 116-124.

9. Коренман И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. — М.: Химия, 1975. — 360 с.

10. Кравченко И. А., Давиденко Т. И. Иммунизация β-галактозида-

зы в поли-N-винилкапролактан // Доклады НАН Украины. — 1997. — № 3. — С. 142-144.

11. Иммунизация уреазы в поли-N-винилкапролактан / С. А. Кошелев, Т. И. Давиденко, Ю. Э. Кирш и др. // Прикл. биохим. и микробиология. — 1994. — № 3. — С. 349-355.

12. Гребешова Р. Н. Способы стабилизации ферментных препаратов // Там же. — № 2. — С. 196-203.

13. Пероксидазное окисление фенолов / Т. И. Давиденко, О. В. Севастьянов, О. В. Осейчук, Ю. Э. Брусиловский // Доповіді НАН України. — 2004. — № 6. — С. 154-158.

14. Singh A., Billinsley K. A., Ward O. P. Transformation of polychlorinated biphenils with oxidative enzymes // Bioprocess Engineering. — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 421-425.

УДК 577.152.1:628.314.3

О. В. Осейчук, О. В. Севастьянов

РОЗРОБКА МЕТОДУ ІММОБІЛІЗАЦІЇ ПЕРОКСИДАЗИ В ПОЛІ-N-ВІНІЛКАПРОЛАКТАМ

Включенням пероксидази в полі-N-вінілкапролактан (ПВК) отримано іммобілізований препарат із високою активністю, що дає можливість використовувати даний біокатализатор для окиснення фенолу, гідрохінону, резорцину і пірокатехіну в концентраціях 25–75 ммоль/дм³ у присутності пероксиду водню. Визначено умови пероксидазного окиснення, що приводять до максимального ступеня трансформації фенолів: температура — 20–60 °С; рН=4,0–9,0; активність ферменту — 18,0–25,2 ОД/мг; мольне співвідношення фенольна сполука : пероксид водню — 1:1(2); час інкубації — 0,5–1 год. Вивчення властивостей іммобілізованої пероксидази: рН-, термозалежності, термостабільності, кінематичної в'язкості, збереження — свідчить про утворення модифікованої, стабільної форми ферменту.

Ключові слова: іммобілізація, пероксидаза, полі-N-вінілкапролактан, фенольні сполуки, окиснення.

UDC 577.152.1:628.314.3

O. V. Oseychuk, O. V. Sevastyanov

DEVELOPMENT OF A PEROXIDASE IMMOBILIZATION METHOD IN POLY-N-VINYLCAPROLACTAM

By the peroxidase inclusion in poly-N-vinylcaprolactam (PVC) the immobilized preparation with a high activity was obtained, which allows to use this biocatalyst for the phenol, hydroquinone, resorcinole, pyrocatechol oxidation in concentrations range 25–75 mmol/dm³ in the presence of hydrogen peroxide. The conditions of peroxidase oxidation, bringing to maximal transformation of phenol, were determined: temperature 20–60°C, pH 4.0–9.0, enzyme activity 18.0–25.2 U/mg, molar ratio phenol : hydrogen peroxide 1:1(2), time of incubation 0.5–1 h. Investigation of immobilized peroxidase properties: pH-, thermodependence, thermostability, kinematic viscosity, storage, suggests about the modified, stable form of enzyme formation.

Key words: immobilization, peroxidase, poly-N-vinylcaprolactam, phenols, oxidation.

УДК 615.218.3

І. І. Романовська, канд. хім. наук, доц.,

С. М. Пухлік, д-р мед. наук, проф.

ПОЛІМЕРНІ ПЛІВКИ ДЛЯ ІНТРАНАЗАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ НЕПЕРЕНОСИМОСТІ АСПІРИНУ

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

Анафілактоїдні реакції (уртикарний висип, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм), спричинені гіперчутливістю до аспірину, уражують 0,3 % здо-

рових осіб, 1,4 % хворих з алергічним ринітом, 8–20 % хворих із бронхіальною астмою, 14–23 % хворих із назальним поліпозом, 23–28 % хво-

рих із хронічною кропив'ячкою; поєднання непереносимості ацетилсаліцилової кислоти, поліпозного синуситу і бронхіальної астми дістало в

літературі назву «астматичної тріади» [1; 2].

Оскільки пероральні провокаційні тести зростаючими дозами аспірину потенційно небезпечні (можуть викликати тяжкі системні реакції), останнім часом проводяться дослідження назального тестування непереносимості аспірину розчинами ацелізіну [1]. Однак його розчини нестабільні, не підлягають тривалому зберіганню, у зв'язку з чим необхідність розробки методу інтраназальної діагностики з використанням полімерних плівок, які відрізняються точним дозуванням препарату, можливістю регулювати час його вивільнення, стабільністю, зручністю застосування для лікаря і пацієнта, економічністю, — вельми актуальне завдання.

Для інтраназальної провокаційної проби можна використовувати діагностичні плівки (ДП) на основі полімерів синтетичного і природного походження: полівінілового спирту (ПВС), желатини, ПВС і полівінілпіролідону (ПВП), похідних целюлози з побутовими, пилковими, харчовими алергенами, новокаїном, індикаторами [3–9].

Мета даного дослідження — розробка полімерних плівок з ацелізіном для інтраназальної діагностики непереносимості аспірину.

Матеріали та методи дослідження

Як матриці для включення ацелізіну (АЦЛ) використовували водорозчинні полімери — ПВС (М. м. 30 000), желатину, желатину в комбінації з ПВП (М. м. 2 000 000), а також гліцерин як пластифікатор.

Полімерні плівки виготовляли за розробленою методикою, для чого 1 г АЦЛ розчиняли в 5 см³ дистильованої води, відповідні розраховані дози змішували з розчинами полімерів: ПВС, желатини,

ПВС з ПВП і додавали гліцерин (0,1 см³) як пластифікатор.

Суміші наносили на основи, висушували в ексікаторі над СаСl₂, висікали плівки з 1,0; 3,0; 6 мг АЦЛ в одній ДП, запаювали їх у поліетиленові пакети і зберігали при температурі 4 °С у сухому, захищеному від світла місці. Після сушки отримували однорідні, еластичні, непересихаючі ДП, діаметром 0,5 см.

Кількісне визначення аспірину (АСП) в ацелізіні та в ДП з ацелізіном проводили спектрофотометрично, користуючись рівнянням, вирахованим з калібрувальної залежності, на спектрофотометрі СФ-46 при λ_{\max} 272 нм у кюветі з товщиною шару 1 см:

$$C = 962,999 \cdot D_i + 25,265,$$

де С — концентрація АСП у пробі, мкг;

D_i — оптична густина розчину.

Біофармацевтичну оцінку ДП здійснювали в експерименті *in vitro* методом діалізу крізь целофанову напівпроникну мембрану (розмір пор 0,2–0,4 мкм) як моделі слизової оболонки носової порожнини відносно дистильованої води при температурі 37 °С з кількісним визначенням аспірину в діалізаті.

Дані експерименту піддавали математичній обробці за програмами статистичної залежності, які включають обчислення значень середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення, стандартної середньої похибки експерименту, *t*-критерію Стьюдента і показника вірогідності *P* [10].

Перевірка збереження вмісту аспірину в АЦЛ і ДП з АЦЛ проводилася методом тонкошарової хроматографії у таких системах розчинників: бензол — діоксан — оцтова кислота (2,25:0,63:0,1); бензол — метанол — оцтова кислота (3,0:0,53:0,27); а також якісним

визначенням продукту його гідролізу — саліцилової кислоти з розчином хлориду заліза (III) (рН 1,8–2,5) [11].

Результати дослідження та їх обговорення

У роботі використовували препарат Ацелізин-КМП (суміш DL-лізіну ацетилсаліцилату та гліцину). Як носії були обрані 20%-й розчин ПВС, 18%-й розчин ПВП, 15%-й розчин желатини, відомі своїми плівкоутворюючими властивостями і широко застосовувані у медицині та фармацевтичній технології.

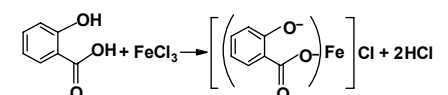
Як допоміжний засіб використали гліцерин (ГФ IX, ст. 227), отримавши прозорі легковідділювані плівки, що піддаються формуванню.

Вносили АЦЛ у кількості 1,0; 3,0; 6,0 мг на ДП, при цьому вміст АСП у плівках становив 0,5; 1,5; 3,0 мг відповідно.

Як впливає з даних табл. 1, незалежно від вихідної концентрації АСП, ступінь його включення суттєво не змінювався і був кількісним при використанні як основ розчинів ПВС і желатини, а також ПВС у комбінації з ПВП.

Через 3 міс зберігання вміст АСП у досліджуваних плівках практично не змінився, крім його невеликого зменшення при вихідному рівні 3 мг, про що свідчать дані, наведені у табл. 1.

Наявності саліцилової кислоти в діалізатах з ДП не виявили, однак при дослідженні розчину АЦЛ через 1 добу спостерігали випадіння кристалів саліцилової кислоти ($t_{\text{пл}}$ 158 °С); якісна реакція з хлоридом заліза (III) (утворення комплексу синьо-фіолетового кольору) [11] також підтвердила наявність саліцилової кислоти у розчині:



Визначення вмісту аспірину в полімерних діагностичних плівках з ацелізином

Носій	Вих. концентрація, мг/ДП	Вміст аспірину в ДП					
		Після включення		Через 1 міс зберігання		Через 3 міс зберігання	
		M±m, мг	% від вих.	M±m, мг	% від вих.	M±m, мг	% від вих.
ПВС	0,5	0,50±0,01	100,0	0,49±0,02	98,0	0,49±0,01	98,0
	1,5	1,49±0,01	99,3	1,46±0,10	97,3	1,47±0,06	98,0
	3,0	2,99±0,01*	99,7	2,96±0,01	98,7	2,91±0,01*	97,0
Желатина	0,5	0,50±0,01	100,0	0,49±0,01	98,0	0,47±0,01	94,0
	1,5	1,48±0,01	98,7	1,47±0,05	98,0	1,43±0,02	95,3
	3,0	2,95±0,02	98,3	2,96±0,01	98,7	2,94±0,06	98,0
ПВС + ПВП	0,5	0,48±0,01	96,0	0,48±0,01	96,0	0,47±0,01	94,0
	1,5	1,48±0,02	98,6	1,47±0,01	98,0	1,45±0,03	96,7
	3,0	2,95±0,05*	98,3	2,92±0,02	97,3	2,79±0,04*	93,0

Примітка. При кількості експериментів n=6 вірогідність результатів у межах кожної серії становить P<0,001; * — відмінності вірогідні (P<0,02) по відношенню до вмісту аспірину безпосередньо після включення у ДП.

Таблиця 2

Дослідження характеристик діагностичних плівок з ацелізином

Носій	Концентрація АСП у ДП, мг	Колір	Середня маса, M±m, мг	Площа, см ²	Час розчинення, хв	
					У воді	У фіз. р-ні
ПВС	0,5	Прозорі, безбарвні	9,4±0,1	0,28	4	3
	1,5		11,7±0,4	0,28	5	5
	3,0		13,5±0,6	0,28	6	6
Желатина	0,5	Прозорі, жовті	11,6±0,4	0,28	10	9
	1,5		13,6±0,3	0,28	11	11
	3,0		15,8±0,5	0,28	13	14
ПВС+ПВП	0,5	Непрозорі, білуваті	21,7±0,9	0,28	3	4
	1,5		22,4±0,9	0,28	5	5
	3,0		23,3±1,1	0,28	6	7

Примітка. При кількості експериментів n=6 вірогідність результатів у межах кожної серії становить P<0,001.

Отримані ДП з АЦЛ досліджували на забарвленість, визначали їх масу, площу, а також розчинність у воді й фізіологічному розчині. Результати досліджень наведено у табл. 2. Як впливає із наведених даних, при використанні як основи 20%-го розчину ПВС отримали прозорі безкольорові ДП з масою (9,4±0,1), (11,7±0,4), (13,5±0,6) мг (при вихідній концентрації АЦЛ 1,0, 3,0, 6,0 мг у ДП), які розчинялися у воді за 4, 5, 6 хв, а у фізіологічному розчині — за 3, 5, 6 хв відповідно.

На основі желатини отримали прозорі жовтуваті плівки з середньою масою (11,6±0,4), (13,6±0,3), (15,8±0,5) мг (при вихідній концентрації

АЦЛ 1,0, 3,0, 6,0 мг у ДП), їх розчинність у воді — 10, 11, 13 хв, у фізіологічному розчині — 9, 11, 14 хв. На основі комбінації розчинів ПВС і ПВП отримали непрозорі плівки з розчинністю у воді 3, 5, 6 хв, а у фізіологічному розчині — 4, 5, 7 хв.

Товщина отриманих плівок становила 0,34 мм, площа — 0,28 см².

Виходячи з даних табл. 3, обрані матриці забезпечують високу доступність препарату, яка досягає максимуму через 2 год, причому найбільшою доступністю відрізнялися плівки на основі ПВС: через 2 год у діалізатах з ДП вміст АСП становив 90,0, 92,0, 90,2 % при відповідних концентраціях АСП.

Таким чином, обраний полімер-носій для ДП з АЦЛ — ПВС забезпечує високу доступність лікарської речовини.

Медичні дослідження застосування полімерних плівок на основі ПВС із включеним АЦЛ у концентраціях 1,0, 3,0, 6,0 мг (0,5, 1,5, 3,0 мг АСП) для діагностики непереносимості до АСП виконували на кафедрі оториноларингології Одеського державного медичного університету під керівництвом д-ра мед. наук, проф. С. М. Пухліка.

Запропонована методика заміни пероральних проб аспірину на інтраназальний спосіб введення ДП з АЦЛ, які можна вилучити із носової порожнини і припинити дослідження

Вміст аспірину в діалізатах із діагностичними плівками з ацелізином

Носій	Вих. конц. АСП у ДП, мг	Час проведення діалізу, год					
		0,5		1,0		2,0	
		М±m, мг	% від вих.	М±m, мг	% від вих.	М±m, мг	% від вих.
ПВС	0,5	0,320±0,001*	64,0	0,420±0,013*	84,0	0,45±0,02*	90,0
	1,5	0,92±0,05*	61,3	1,11±0,01*	74,0	1,38±0,06*	92,0
	3,0	1,83±0,11*	61,1	2,40±0,12	80,0	2,71±0,10*	90,2
Желатина	0,5	0,260±0,001*	52,4	0,320±0,002*	64,0	0,370±0,003*	74,0
	1,5	0,83±0,05*	55,3	0,97±0,07	64,7	1,11±0,04*	74,0
	3,0	1,63±0,10*	54,3	1,13±0,09*	67,8	2,21±0,12*	73,7
ПВС+ПВП	0,5	0,28±0,01*	56,0	0,37±0,01*	74,0	0,420±0,020*	84,0
	1,5	1,01±0,05*	67,3	1,17±0,07	78,0	1,30±0,05*	86,7
	3,0	1,78±0,11*	59,3	2,34±0,10*	78,0	2,55±0,12*	85,0

Примітка. При кількості експериментів n=6 вірогідність результатів у межах кожної серії становить P<0,001; * — відмінності вірогідні (P<0,02) по відношенню до часу проведення діалізу 0,5 год.

при розвитку загальних симптомів алергії, а при необхідності промити носову порожнину.

Було вивчено 2 групи пацієнтів: 1-ша — з чутливістю до АСП (12 хворих), що проявлялась у нападах бронхіальної астми, рецидивному поліпозі носа (підтверджено оральним провокаційним тестом), і 2-га — нечутлива до АСП (8 хворих) із хронічними проявами бронхіальної обструкції та поліпозу носа.

Перед початком дослідження (для контролю) до носа пацієнтам вводилася полімерна плівка без АЦЛ для виключення симптомів подразнення, спричиненого перебуванням самої плівки у носовій порожнині. Подальше дослідження розпочинали з введення полімерних плівок з концентрацією 1 мг АЦЛ (0,5 мг АСП), якщо реакції не було, то введення плівки з більшою концентрацією проводили через день.

Стан носового дихання оцінювали за допомогою риноанометрії до початку тесту, а також через 15 і 30 хв після введення ДП. Визначали місцеві симптоми в порожнині носа за станом слизової оболонки (колір, набряклість) і ознаками подразнення (свербіж, чхання, слизові виділення, слю-

зотеча). Сумарні клінічні прояви виражали в балах. Статистичну обробку отриманих даних виконували відповідно до критерію Уайта і методом Фішера [12], які підтвердили вірогідність отриманих даних (P<0,025).

Жоден пацієнт не виявив ніяких негативних симптомів після контрольного введення полімерних плівок.

Плівки з концентрацією 1,0 і 3,0 мг АЦЛ (0,5 і 1,5 мг АСП) не викликали ніяких симптомів в обох групах. Однак плівки з концентрацією 6,0 мг АЦЛ (3,0 мг АСП) у

всіх пацієнтів 1-ї групи викликали місцеві симптоми та погіршення носового дихання. Загальні симптоми на введення плівок були відсутні.

На рисунку відображено відмінності в маніфестуванні клінічних проявів непереносимості аспірину при проведенні назального провокаційного тесту ДП з АЦЛ між пацієнтами обох груп.

Запропонований спосіб інтраназальної діагностики непереносимості аспірину за допомогою полімерних плівок з ацелізином (3 мг АСП у ДП) дозволяє легко фіксувати про-

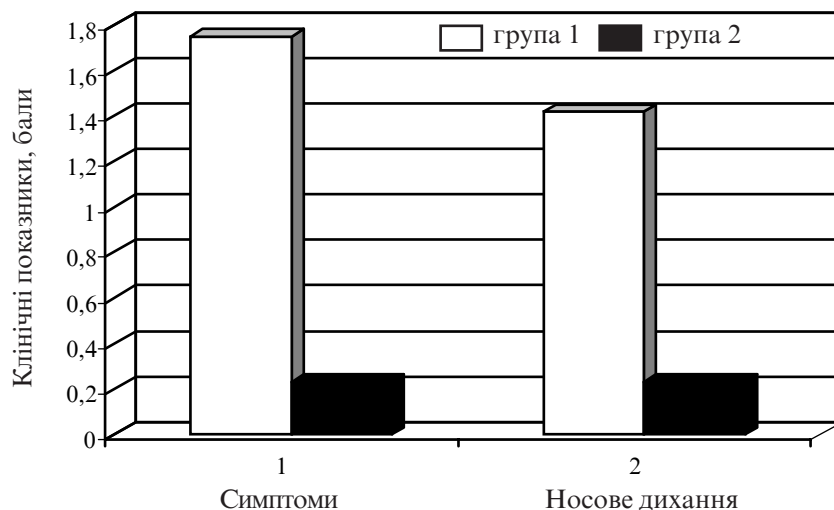


Рисунок. Порівняльна оцінка клінічних показників між обстежуваними групами при проведенні назального провокаційного тесту за допомогою полімерних плівок з ацелізином

яви симптомів непереносимості аспірину, дає змогу з більшим ступенем вірогідності розрізнити чутливих і нечутливих до аспірину пацієнтів, є менш небезпечним, ніж інші провокаційні тести, потребує меншого часу, отже, краще придатний для щоденного використання.

Висновки

1. Розроблено діагностичні полімерні плівки (на основі ПВС, ПВС у комбінації з ПВП, желатини) з ацелізином при кількісному включенні аспірину дозами 0,5, 1,5, 3,0 мг, стабільні при 3-місячному зберіганні.

2. Вивчення властивостей отриманих плівок довело, що найвищою біодоступністю відрізняються ДП на основі ПВС.

3. Вперше на основі полімерних плівок з ацелізином (3 мг аспірину у плівці) розроблено інтраназальний провокаційний тест для діагностики непереносимості аспірину.

4. Результати клінічних досліджень підтвердили високу діагностичну цінність запропонованого методу діагностики непереносимості аспірину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tomaz E. M. Nasal provocation tests in the diagnosis of urticaria induced by acetylsalicylic acid / E. M. Thomaz, M. F. Ferreira, M. A. Spinola

et al. // Allergy and asthma proc. — 1997. — Vol. 18. — P. 319-322.

2. Клиническая иммунология и алергология / Под ред. Г. Лолора мл., Г. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 806 с.

3. Романовская И. И., Давиденко Т. И. Имобилизация алергенов белка куриного яйца и домашней пыли // Доп. НАН України. — 2000. — № 1. — С. 160-164.

4. Патент 4268А Україна, МПК 7 А61В 10/00 Спосіб специфічної імунотерапії алергічних ринітів / Б. М. Пухлик, С. М. Пухлік, Т. І. Давиденко та ін. (Україна). — № 2000074259; заявл. 17.07.2000; опубл. 15.10.2001.

5. Пухлик С. М. Использование эндонозальных полимерных пленок для диагностики и лечения алергических заболеваний / С. М. Пухлик, Т. И. Давиденко, И. И. Романовская, Г. В. Колесниченко // Матеріали наук. праць 1-го з'їзду алергологів України, Київ, 3-5 квітня, 2002 р. — К., 2002. — С. 144-145.

6. Пухлик С. М. Клинико-экспериментальное исследование изготовления и применения иммобилизованных алергенов в ринологии / С. М. Пухлик, И. И. Романовская, Т. И. Давиденко // Ринология. — 2002. — № 1. — С. 42-45.

7. Романовская И. И. Диагностические полимерные пленки с новокаином для интраназального введения / И. И. Романовская, Т. И. Давиденко, С. М. Пухлик // Астма та алергія. — 2003. — № 2-3. — С. 27-29.

8. Романовская И. И. Диагностические полимерные пленки с новокаи-

ном и метиленовым синим / И. И. Романовская, Т. И. Давиденко, С. М. Пухлик // Вісн. ОНУ. — 2004. — Т. 9, № 3. — С. 108-113.

9. Ерофеева Л. Н. Создание лекарственных препаратов для лечения ринитов // Фармація. — 1999. — № 6. — С. 52-54.

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

11. Швайкова М. Д. Токсикологическая химия. — М.: Медицина, 1975. — 376 с.

12. Архипова Г. П., Лаврова И. Г., Трошина И. М. Некоторые современные методы статистического анализа в медицине. — М., 1971. — 76 с.

УДК 615.218.3

І. І. Романовська, С. М. Пухлік

ПОЛІМЕРНІ ПЛІВКИ ДЛЯ ІНТРАНАЗАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ НЕПЕРЕНΟΣИМОСТІ АСПІРИНУ

З використанням полімерних носіїв полівінілового спирту, желатини, полівінілпіролідону розроблено діагностичні плівки з ацелізином для інтраназального введення з кількісним включенням аспірину (0,5–3,0 мг у плівці), стабільні при зберіганні, які дозволяють регулювати час вивільнення препарату з плівки. Показано перспективність застосування плівок на основі полівінілового спирту з дозою аспірину 3,0 мг у плівці для діагностики непереносимості аспірину.

Ключові слова: ацелізин, аспірин, діагностичні плівки, полівініловий спирт.

UDC 615.218.3

I. I. Romanovska, S. M. Pukhlik

POLYMERIC FILMS FOR INTRANASAL DIAGNOSIS OF ASPIRIN HIPERSENSITIVITY

With a usage of polymeric supports: polyvinyl alcohol, gelatin, polyvinylpyrrolidone the diagnostic films with acetylsalicylic acid for the intranasal introduction which quantitative inclusion of aspirin (0.5–3.0 mg in a film) were worked out. They are stable at storage and allow to control the time of preparation elution from the film. The prospect of the films, based on polyvinyl alcohol, with an aspirin dosage of 3.0 mg in a film used for aspirin hypersensitivity diagnosis, was shown.

Key words: acetylsalicylic acid, aspirin, diagnostic films, polyvinyl alcohol.

ЭЛЕКТРОННО-МЕХАНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ВИРТУАЛЬНОГО И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АНАЛИЗА МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗУБНОГО ПРОТЕЗА

¹Польша, Техническая военная академия, факультет электроники, Варшава,

²Польша, Медицинская академия, факультет стоматологический, Варшава,

³Польша, Техническая военная академия, факультет мехатроники, Варшава

Работа выполнена в рамках исследовательского проекта GRANT 3T10C03326

Введение

Состояние зубной системы жителей Польши систематически ухудшается вне зависимости от повышения стандартов и качества жизни. Выраженный кариес наблюдается у детей в возрасте немногим более 10 лет. Для лиц старшего и преклонного возраста частым явлением стало полное отсутствие зубов, что требует протезирования. Для успешного протезирования необходимо, чтобы применяемый для этого протез обладал свойствами высокой прочности и стабильности. Поэтому актуальной стала проблема разработки критериев проектирования зубных протезов, обладающих указанными особенностями.

Поэтому авторы — стоматолог и инженеры в течение последних пяти лет разрабатывали методы объективной оценки эксплуатационных качеств протезов. Наиболее пристальное внимание уделялось крылоскелетным протезам. В настоящем исследовании был проведен сравнительный анализ механических свойств протеза, исходя из виртуальных исследований математической модели и лабораторных измерений на реальных моделях протеза. При этом экспериментальный подход основывался на оценке значений ли-

нейных перемещений конструкции под влиянием моделируемого давления с учетом прикуса на отдельные зубы протеза. Цифровую верификацию результатов измерений осуществляли согласно методу конечных элементов (МКЭ) [5; 6]. Следует подчеркнуть, что цифровая математическая модель была создана с целью проверки механического поведения зубного протеза при различной траектории перемещений в трехмерной системе координат.

Материалы и методы исследования

Основным конечным элементом описания поверхности протеза и его перемещений был принят треугольник, поскольку при помощи треугольных элементов возможно точно описать геометрию любой искривленной поверхности (рис. 1) [6].

При этом в участках, требующих детализации, применяют треугольники уменьшенного размера. Простота функции, описывающей треугольные элементы, исключает необходимость применения приближенных способов цифрового интегрирования, что в итоге повышает точность расчетов. При проведении анализа принималось [2], что треугольный элемент цифровой модели протеза работает в двух независимых состояниях (рис. 2):

Система местных сил элемента “e” (левого хода)

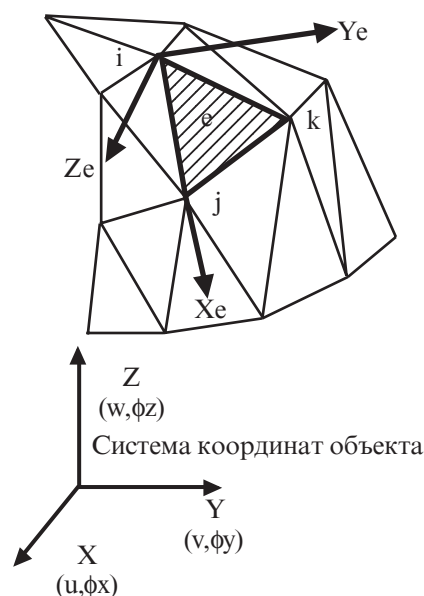


Рис. 1. Схема представления поверхности зубного протеза плоскими треугольными элементами:

u, v, w — перемещения вдоль основных осей координат X, Y, Z; ϕ_x, ϕ_y, ϕ_z — вращательные перемещения вокруг осей координат

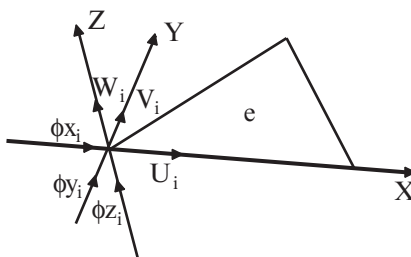
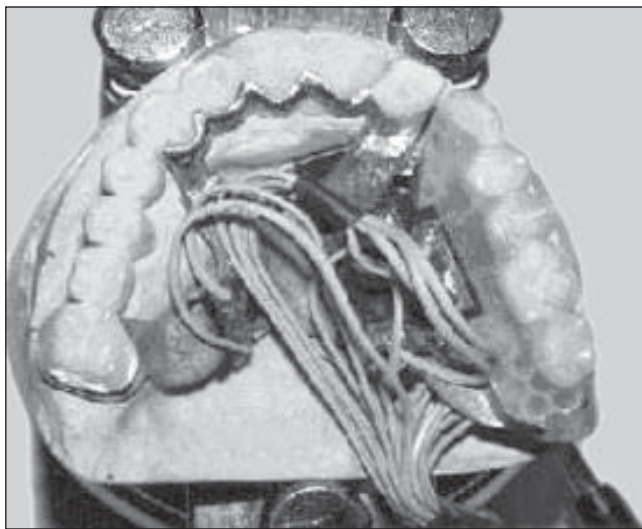
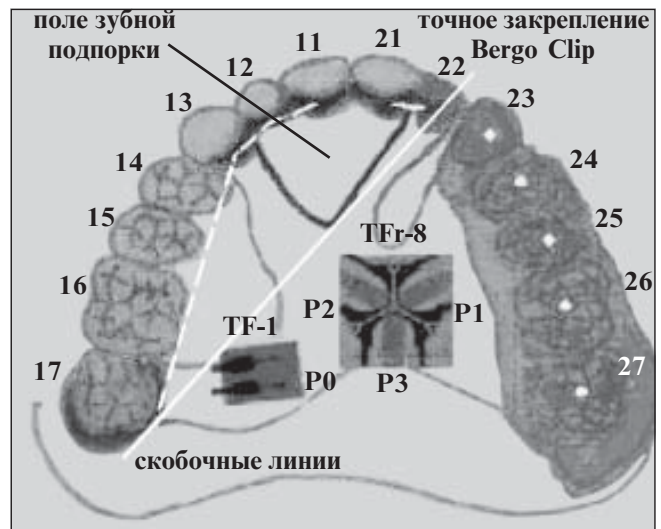


Рис. 2. Векторы передвижений и вращений в узле “i” (см. рис. 1) плоского треугольного элемента. Обозначения те же, что на рис. 1



а



б

Рис. 3. Опытный протез (а) и схема размещения измерительных преобразователей (б)
 Обозначения: цифры обозначают точки механического воздействия на зубной протез и соответствуют числу протезируемых зубов. Прямоугольник слева в центре — фолиантный тензодатчик; квадрат справа — розеточный тензодатчик

— гибком, когда силы, вызывающие сгибание (на микромодели этому отвечает передвижение треугольного элемента вдоль оси z и обороты ϕ_x , ϕ_y — вокруг осей x и y), не вызывают деформации вращающейся плоскости, принимающей участие во вращениях;

— безмоментном, когда силы, создающие напряжение в плоскости (на макромодели этому отвечает передвижение вдоль осей x и y и оборот ϕ_z вокруг оси z), также не вызывают деформации вращающейся плоскости.

В каркасе протеза оба состояния выступают совместно, вызывая пространственные перемещения и распределение напряжений.

Подобная схема классификации перемещений легла в основу аппроксимации механического поведения протеза во время воздействия экспериментальными механическими нагрузками. В качестве опытного образца применяли модель скелетного протеза собственной конструкции, изготовленного для протезирования женщины в возрасте 63 лет с обширным отсутствием зубов, что соответствует дефек-

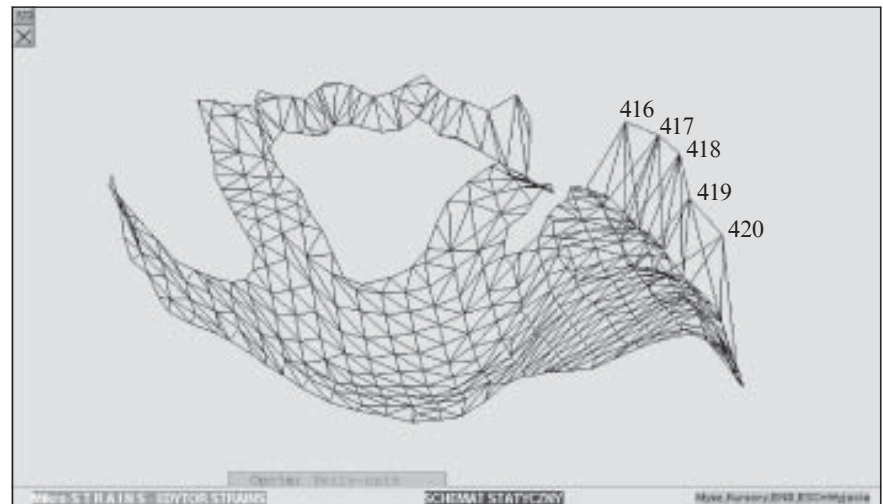


Рис. 4. Сеть элементов МКЭ с узлами, на которые осуществлялось механическое воздействие (обозначены цифрами)

ту II класса согласно критерию Апледжа — Кеннедего (рис. 3).

На фотоснимке (см. рис. 3) представлены также тензодатчики (обозначены буквой Р с номерами от 0 до 4). При этом для преобразования механических напряжений применяли листообразные (фолиантные) тензодатчики прямой формы (Р0) или датчики розеточного типа [1].

Цифровой анализ результатов измерений по методу МКЭ проводили при помощи системы MICRO-STRAINS [5]. Результаты соответствующих

измерений представлены в виде сети МКЭ (рис. 4). На этой сети цифрами обозначены действованные узлы — номерами от 416 (зуб 23) до 420 (зуб 27).

Расчет сгибов узлов проведен в двух вариантах:

— поддерживающие узлы жестко закреплены (степени свободы отсутствуют);

— поддерживающие узлы имеют шарнирную основу, обеспечивающую возможность линейных перемещений.

В каждом из указанных вариантов апробированы результаты механической на-

грузки в диапазоне от 1,96 до 19,62 Н: в первом случае в целом осуществлено 416 воздействий, а во втором — 420. Измерения проводились с помощью специально созданной измерительной установки, состоящей из механической части, служащей для осуществления статической или динамической нагрузки, и электронной части, которая обеспечивает управление процессом измерения, а также проводит обработку результатов (рис. 5).

Задача механической части установки заключалась в закреплении протеза с одновременной возможностью задания внешних нагрузок в любой точке зубной системы. Подвергающийся механическим нагрузкам протез 01, размещенный в гипсовой отливке, монтируется на столике 02, который состоит из цилиндрической крышки, вращающейся в прямоугольной передвижной рамке. При этом рамка закреплена на наклонном, регулируемом тремя опорами диске 10, а сам диск жестко установлен на основании — платформе 10а. Подвижный держатель 12 может перемещаться вдоль колонны 11 с

помощью вращающейся гайки. Винт 14 позволяет фиксировать положение фиксатора на колонне, одновременно закрепляя на соответствующей высоте стержень 03. Этот стержень имеет округлую головку, служит для осуществления механического давления на протез и может отклоняться от вертикальной линии на угол от -12° до $+12^\circ$. При этом положение стержня определяют путем вращения гайки 04. Сила давления Q передается от нагрузочной оси 05 с помощью продольного подшипника, находящегося в держателе 12, к головке стержня 03. Нагрузка создается с помощью пластинчатых грузов 06, соединяющихся между собой с помощью цилиндрических замков. К оси груза крепится жесткая пластинка 07, на которую опирается измерительный наконечник 09 потенциометрического преобразователя линейных перемещений 08.

Дополнительными деталями конструкции служат прижимные винты 17, обеспечивающие стабильность положения столика 02 после осуществления измерения измерительной нагрузки.

Динамические нагрузки на протез исследовались методом подъема и опускания стержня 03 с определенной величиной механической нагрузки, который приводился в движение с помощью эксцентрично закрепленного двигателя 15, расположенного на оси шарикоподшипника 16.

Задачей электронной части описываемого устройства стало полуавтоматическое измерение в условиях осуществления статических нагрузок, а также автоматическое измерение при осуществлении динамических нагрузок. Измерительный усилитель SPIDER8 [3] обеспечивает питание измерительных преобразователей — линейных и тензометрических смещений [1], одновременно усиливает и преобразует в цифровую форму электрические сигналы преобразователей.

Управление работой усилителя обеспечивается с помощью интерфейса RS 232 C, при помощи которого конфигурируются измерительные каналы усилителя, осуществляется регуляция процесса измерения и трансмиссия результатов измерения. Интерфейс IEEE 1284 с токовым

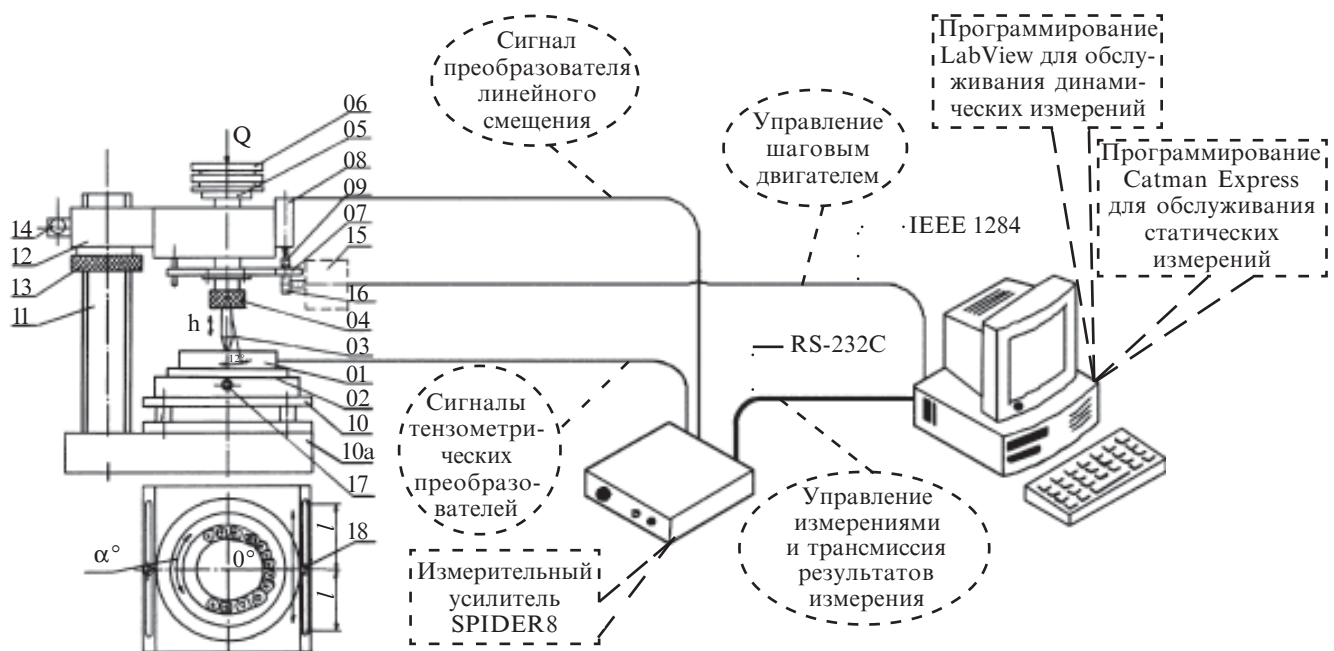


Рис. 5. Функциональная схема измерительной установки для исследований зубных протезов

буфером используется для непосредственного управления двигателем во время осуществления динамических нагрузок.

Хранение и предварительное преобразование результатов измерений выполняются на персональном компьютере. Для управления процессом измерений при статических нагрузках применяется лицензированное программное обеспечение Catman Express [4]. Динамический измерительный процесс проводится с одновременным регулированием работы двигателя и выполнением измерений посредством усилителя SPIDER8, что осуществляется через определенные временные промежутки. Для подобной процедуры использовалось программное обеспечение LabView, которое специально предназначено для решения задач подобного типа.

Результаты исследований и их обсуждение

Полученные результаты виртуального моделирования и измерений для отдельных узлов при статических нагрузках представлены на рис. 6–10.

Результаты исследования показали, что зависимость смещений при механических нагрузках в узлах протеза от применяемого механического усилия имеет линейный характер (см. рис. 6–10). При этом максимальные смещения в точке применения наибольшего из исследованных механических усилий (20,0 Н) составляет 3,5 мм (см. рис. 10). Минимальным смещение при том же усилии было в узле 23 (1,4 мм) (см. рис. 6). Отметим, что тенденция к формированию относительно наиболее значительных расхождений расчетных и измеренных показателей наблюдалась в диапазоне максимального механического давления (10,0–20,0 Н), а минимальные отличия регистрировались при механическом усилии в 5,0 Н.

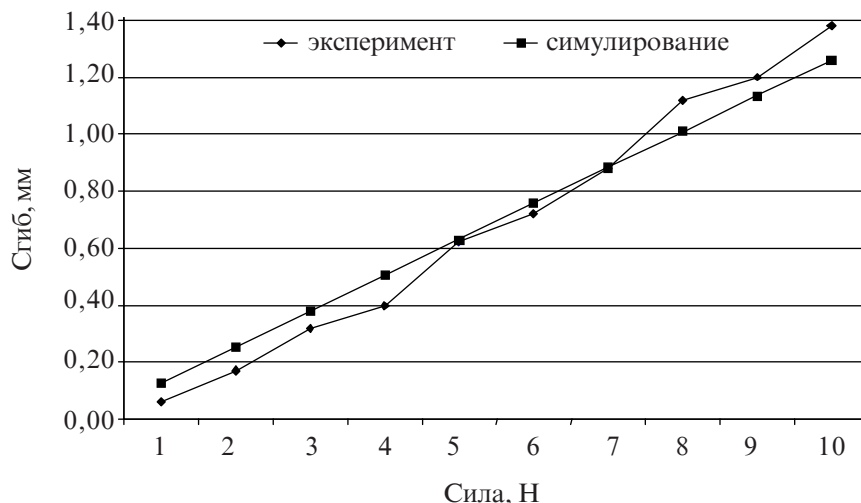


Рис. 6. Зависимость сгиба узла 23 от величины механического воздействия (416 по МІКРО-STRAINS)

Обозначения: по оси ординат — величина смещения, мм; по оси абсцисс — величина механического воздействия, Н.

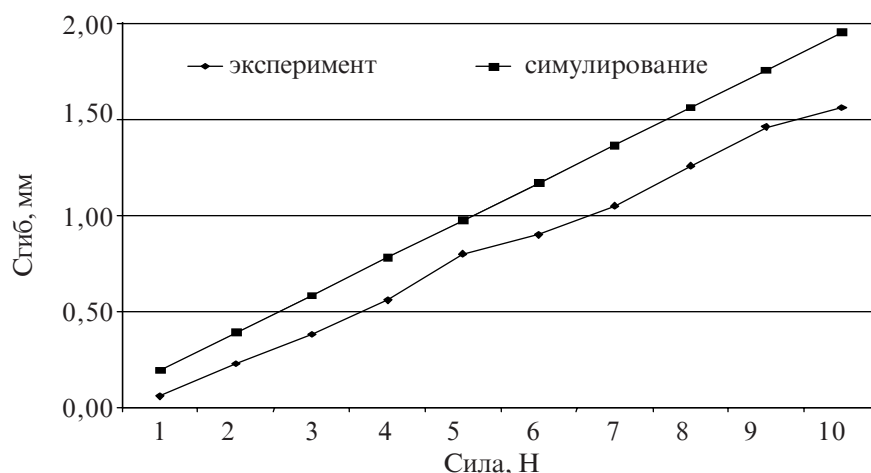


Рис. 7. Сгиб узла 24 (417 по МІКРО-STRAINS)

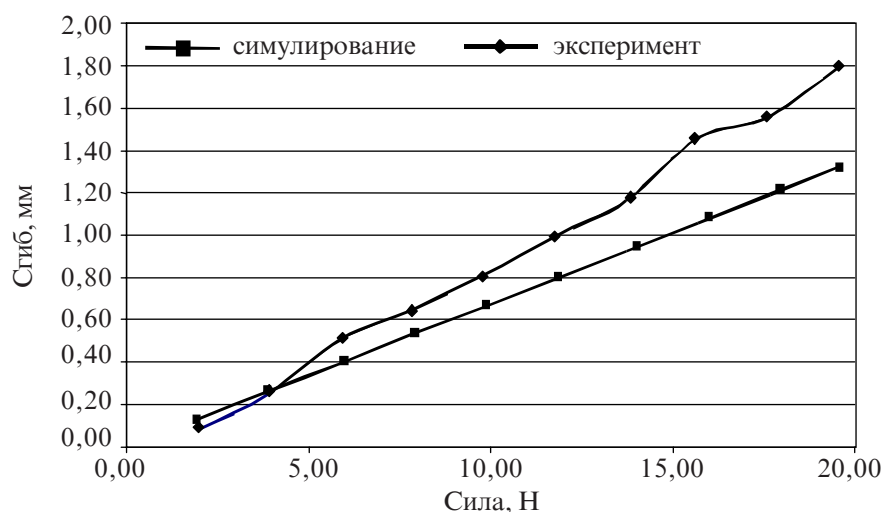


Рис. 8. Сгиб узла 25 (417 по МІКРО-STRAINS)

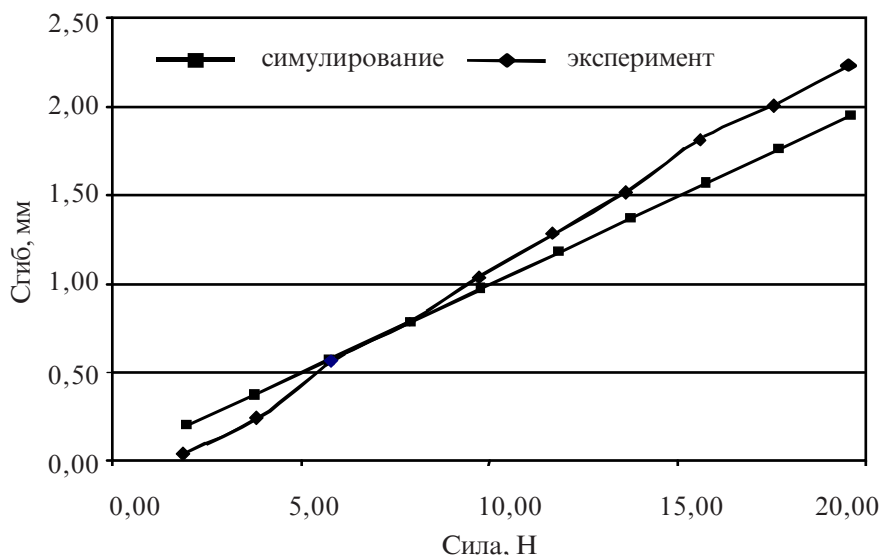


Рис. 9. Сгиб узла 26 (419 по MIKRO-STRAINS)

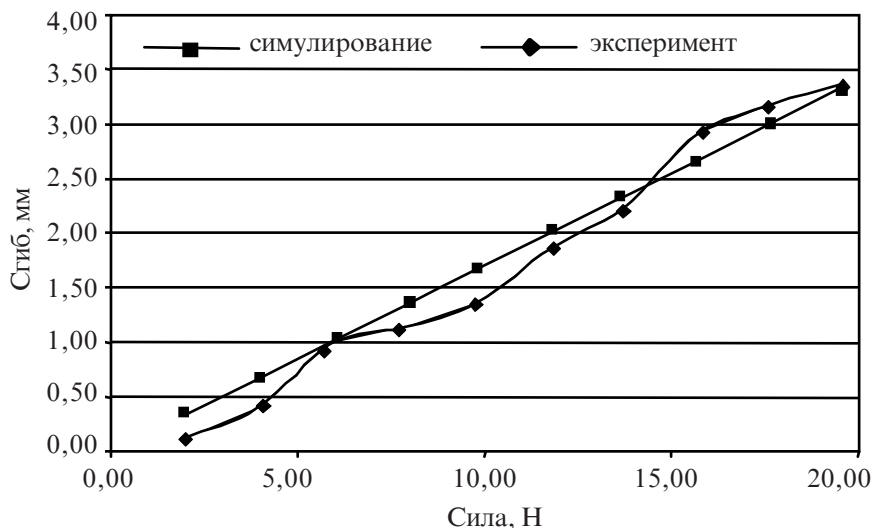


Рис. 10. Сгиб узла 27 (420 по MIKRO-STRAINS)

Таким образом, представленные результаты показывают возможность удовлетворительного моделирования механических свойств зубного протеза методом конечных элементов в условиях статических нагрузок. Следует подчеркнуть, что метод конечных элементов впервые нами применен к моделированию малогабаритного объекта, т. е. зубного протеза. Полученные результаты свидетельствуют о справедливости наших предположений относительно компьютерной модели. Однако обнаруженные в наших исследованиях отличия между расчетными и измеренными показателями позволяют полагать,

что технология виртуальной оценки механических свойств протеза методом конечных элементов более адекватна для механических нагрузок «средней» величины — около 5,0 Н.

В то же время не исключено, что отмеченные отличия связаны с неоднородными свойствами материала, примененного для создания протеза, в отдельных его точках (см. рис. 7, 8). С учетом вышеизложенного, данную технологию можно применять для обнаружения подобных неоднородностей, т. е. дефектов самого протеза, и, таким образом, использовать в качестве стандартной процедуры при протезировании зубов.

Выводы

1. Метод конечных элементов является адекватным при компьютерном моделировании поведения зубных протезов в условиях статической и динамической нагрузки.

2. Некоторые отличия виртуальной модели и результатов экспериментального измерения смещений протеза в отдельных точках механического давления, выявляемые в особенности при значительных механических воздействиях, могут объясняться неоднородностью материала, используемого для изготовления протеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chwalebna A., Czajewski J. Przetworniki pomiarowe i defektoskopowe. — Warszawa: Oficyna wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 1998. — P. 40-53, 118-126.
2. Bagge M. A model of bone adaptation as an optimization process // J. Biomech. — 2000. — Vol. 33. — P. 1349-1357.
3. Инструкция SPIDER8, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt 1999.
4. Инструкция CATMAN® EXPRESS 3.0, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt, 2000.
5. Gryszkiewicz M. System analizy statycznej Micro Strains. Podręcznik użytkownika E-M-S. Programy i Komputery. — Warszawa, 2004.
6. Zienkiewicz O. C. Metoda Elementów Skończonych. Arkady, Warszawa, 1972.

УДК 616.831-616.311-03.055.2

М. Кухта, В. Михальски, А. Хвалеба

**ЭЛЕКТРОННО-МЕХАНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ
ВИРТУАЛЬНОГО И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АНАЛИ-
ЗА МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЗУБНОГО ПРОТЕЗА**

В исследовании применена технология описания искривленной поверхности зубного протеза с помощью треугольника как минимального конечного элемента. В условиях статических нагрузок, осуществляемых на зубной протез, измерены соответствующие смещения материала в точках механического давления и сопоставлены с результатами компьютерного моделирования поведения протеза в условиях аналогичных механических воздействий, проведенного методом конечных элементов. Показано удовлетворительное соответствие результатов моделирования реальной шкале зависимости сгибов элементов протеза от величины прилагаемой механической нагрузки.

Ключевые слова: зубной протез, компьютерное моделирование, метод конечных элементов.

UDC 616.831-616.311-03.055.2

M. Kukhta, V. Mykhalsky, A. Khvaleba

**ELECTRONIC-MECHANICAL COMPLEX FOR VIR-
TUAL AND EXPERIMENTAL ANALYSIS OF THE DEN-
TURE MECHANICAL PROPERTIES**

Technology of description of the distorted surface of denture with a triangle as a minimum eventual element is applied in the research. In the conditions of the static loading, carried out on a denture, proper displacements of the material are measured in points of mechanical pressure and confronted with the results of computer design of denture conducted in the conditions of similar mechanical influences, conducted methods of eventual elements. Satisfactory accordance of design results to the real scale of denture elements bends dependence on the size of applied mechanical loading is shown.

Key words: denture, computer design, method of eventual elements.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

Передплатні індекси:

— для підприємств
та організацій — 08204;

— для індивідуальних
передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

УДК 616.12-008.313.2 005

Л. В. Ануфрієва,
М. І. Яблчанський, *д-р мед. наук, проф.*

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ В ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Артеріальній гіпертензії (АГ) належить значне місце серед серцево-судинних захворювань. Її поширеність за останні 6 років зросла на 68 % [8] і становить серед осіб віком 60–69 років 8 %, віком 70–79 років — 11 %, 80 років і старше — 22 % [7]. До препаратів першої лінії лікування АГ в осіб похилого віку нині часто зараховують антагоністи кальцію (АК) [4; 11]. Найбезпечнішим і добре вивченим представником АК III покоління є амлодипін. Він характеризується поступовим розвитком гіпотензивного ефекту без ортостатичних реакцій і тривалим періодом напіввиведення. Це зумовлює більш надійний контроль артеріального тиску (АТ) протягом доби при зручному режимі прийому, можливості застосування при багатьох соматичних захворюваннях тощо. Амлодипін має також антиангінальний, антиагрегаційний, антиатерогенний, вазодилатуючий ефекти та поліпшує ментальні функції у літніх осіб [10; 12].

Робота виконана в рамках НДР «Функціональні проби й інтерпретація досліджень варіабельності серцевого ритму» МОН України, № держреєстрації 010U003327.

Публікації відображають гіпотензивну ефективність ам-

лодипіну м'якої й помірної АГ у пацієнтів різних вікових груп на стаціонарному етапі спостереження, динаміку АТ за даними добового моніторингу. Відзначено антиішемічний і антиангінальний ефекти препарату у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з АГ [1; 3]. Розглядалися проблеми безпечного використання амлодипіну у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) і супровідним цукровим діабетом 2-го типу, його вплив на стан інтракардіальної та центральної гемодинаміки у пацієнтів з АГ, зумовленою системними захворюваннями сполучної тканини [2; 5].

Нами не знайдено публікацій, що відображають зв'язок клінічної ефективності амлодипіну на амбулаторному етапі у пацієнтів з АГ похилого віку з якістю життя, тому **метою** цієї роботи стала оцінка залежності клінічного ефекту амлодипіну від початкового рівня загального індексу якості життя (ЗІЯЖ) у пацієнтів з АГ похилого віку на амбулаторному етапі.

Матеріали та методи дослідження

В амбулаторних умовах спостерігали 108 пацієнтів (36 чоловіків і 72 жінки) з АГ

віком від 55 до 80 років, у середньому ($64,3 \pm 4,3$) року. Середня тривалість захворювання — ($10,2 \pm 7,4$) року. В 24 пацієнтів діагностовано м'яку АГ, в 38 — помірну, в 46 — тяжку. В 63 пацієнтів встановлено II стадію АГ, в 45 — III стадію. У 40 пацієнтів виявлено поєднання АГ з ІХС, у 19 пацієнтів — із цукровим діабетом 2-го типу. В усіх пацієнтів діагностовано хронічну СН II–III функціонального класу (за критеріями NYHA).

У дослідження не включалися особи, які перенесли інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, з серцевою недостатністю IV функціонального класу (ФК), ожирінням III–IV ступеня, вторинною АГ.

До початку обстеження пацієнти протягом 24 год не вживали кави, алкоголю й лікарських препаратів. Про клінічну ефективність терапії судили за змінами ЗІЯЖ, систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС) і показників варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Оцінювали ЗІЯЖ за шкалою Ferrans&Power, що включає оцінку індексів якості здоров'я, соціального й психологічного статусу та відчуття задоволеності родиною і близь-

кими. Визначали ЗІЯЖ до початку та через 4 тиж терапії.

Вимірювали САТ і ДАТ за методом Короткова.

Визначення ЧСС і спектрального аналізу (СА) ВСР проводили за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab +" в базальних умовах у пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом на інтервалах із кількістю екстрасистол, що не перевищує 3 за 7 хв. Обробці піддавали середні 5 хв 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ у II стандартному відведенні. Вивчали такі показники: ТР — загальна потужність спектра, mc^2 ; співвідношення потужностей низькочастотної та високочастотної областей спектра (LF/HF), що характеризує симпато/парасимпатичний баланс (СПБ).

Показники САТ, ДАТ, ЧСС і ВСР оцінювали до початку терапії, під час гострої фармакологічної проби (ГФП) з амлодипіном (до і через 90 хв після прийому 5 мг препарату), а також через 1, 2 і 4 тиж терапії.

Пацієнти з АГ вживали амлодипін. Препарат призначався початковою добовою дозою 5 мг із подальшим щоденним контролем АТ у домашніх умовах і 1 раз на тиждень на прийомі у лікаря у фіксований час, а при недостатньому гіпотензивному ефекті збільшувалася добова доза до 10 мг через 2 тиж терапії.

Всі пацієнти були розділені на 2 групи за значеннями ЗІЯЖ до початку терапії амлодипіном. У 1-шу групу ввійшли пацієнти, ЗІЯЖ яких становив 105 і менше балів, у 2-гу — більше 105 балів.

Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (математичне очікування — M і стандартне відхилення — sd). Вірогідність розбіжностей між групами пацієнтів визначали за допомогою критерію Манна — Уїтні, розрахунок показників проводили за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

Результати дослідження та їх обговорення

Початкова характеристика груп пацієнтів подана в табл. 1. Групи не відрізнялися за віком, статтю, рівнем ДАТ, кількістю пацієнтів із помірною АГ і супровідною ІХС. Відмічено істотні відмінності в давності АГ: у 1-й групі захворювання спостерігалось довше, ніж у 2-й. Початковий рівень САТ був істотно вище в 1-й групі і нижче — у 2-й. У 1-й групі було менше пацієнтів із м'якою і більше — з тяжкою АГ, менше пацієнтів із II стадією АГ і більше — з III. У 2-й групі виявлено більше пацієнтів із м'якою і менше — з тяжкою АГ, більше пацієнтів з II стадією АГ і менше — з III. Пацієнтів із супровідним цукровим діабетом було більше в 1-й групі. Пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II ФК більше в 2-й групі, а III ФК — більше в 1-й групі.

До початку терапії амлодипіном показник ЗІЯЖ у 1-й групі пацієнтів становив ($97,5 \pm 3,5$) і в 2-й групі — ($111,4 \pm$

$\pm 2,9$) бала. У процесі терапії амлодипіном відзначено однаковою мірою вірогідне збільшення ЗІЯЖ в обох групах пацієнтів на 10 %: через 4 тиж у 1-й групі він дорівнював ($107,2 \pm 3,7$) бала, а у 2-й групі — ($122,5 \pm 5,6$) бала. Водночас, пацієнтам 1-ї групи за 4 тиж терапії вдалося досягти тільки вихідного рівня ЗІЯЖ пацієнтів 2-ї групи. Підвищення ЗІЯЖ і зниження АТ супроводжувалися позитивною динамікою ФК серцевої недостатності, що відзначено у 10 пацієнтів 1-ї групи і у 13 пацієнтів — 2-ї групи.

Вихідний рівень САТ був вищим у 1-й групі. При проведенні ГФП з амлодипіном 5 мг відмічено однаковий ступінь зниження САТ — на 4 % в обох групах. Через 1 тиж терапії відмічено однакове зниження САТ у порівнюваних групах пацієнтів на 10 %. На подальших етапах терапії спостерігався також однаковий ступінь зниження САТ в обох групах: через 2 тиж терапії — 15,5 %, через 4 тиж терапії — 22 % для пацієнтів обох груп (табл. 2).

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні дані груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією до початку терапії, $M \pm sd$, n, (%)

Показники		Групи пацієнтів	
		ЗІЯЖ ≤ 105 , n=55	ЗІЯЖ > 105 , n=53
Вік, роки		65,7 \pm 4,4	62,2 \pm 3,4
Стать, осіб	Чоловіки	20 (36,4)	16 (30,2)
	Жінки	35 (63,6)	37 (69,8)
Давність АГ, роки		15,0 \pm 9,0#	7,7 \pm 5,3#
Рівень АТ, мм рт. ст.	САТ	179,8#	164,0#
	ДАТ	98,9	92,4
Ступінь АГ	1-й (м'яка АГ)	4 (7,2)#	20 (37,7)#
	2-й (помірна АГ)	20 (36,4)	18 (34,0)
	3-й (тяжка АГ)	31 (56,4)#	15 (28,3)#
Стадія АГ	I	—	—
	II	27 (49,1)#	36 (67,9)#
	III	28 (50,9)#	17 (32,1)#
ІХС. Стенокардія напруження II–III ФК		22 (40,0)	18 (34,0)
Цукровий діабет 2-го типу		12 (21,8)#	7 (13,2)#
Серцева недостатність II ФК		21 (38,2)#	36 (67,9)#
Серцева недостатність III ФК		34 (61,8)#	17 (32,1)#

Примітка. # — розбіжності між групами при $P < 0,05$.

Динаміка артеріального тиску, мм рт. ст, і частоти серцевих скорочень, уд/хв, у пацієнтів різних груп, $M \pm sd$

Етапи терапії	САТ		ДАТ		ЧСС	
	ЗІЯЖ \leq 105	ЗІЯЖ $>$ 105	ЗІЯЖ \leq 105	ЗІЯЖ $>$ 105	ЗІЯЖ \leq 105	ЗІЯЖ $>$ 105
До терапії	179,8 \pm 18,1	164,0 \pm 12,6	98,9 \pm 7,8	92,4 \pm 8,6	69,7 \pm 8,2	72,7 \pm 7,9
ГФП	172,9 \pm 17,6*	157,3 \pm 11,5	92,0 \pm 6,4#	90,1 \pm 7,5*#	69,2 \pm 8,3*	70,9 \pm 8,2
1 тиж терапії	162,1 \pm 16,3*	147,1 \pm 8,9*	86,9 \pm 5,8*	86,4 \pm 6,8*	70,5 \pm 8,4	71,7 \pm 9,3
2 тиж терапії	152,4 \pm 15,2*	136,6 \pm 11,1*	84,4 \pm 5,1*	84,2 \pm 6,8*	70,5 \pm 8,9	69,2 \pm 8,4*
4 тиж терапії	141,3 \pm 13,6	126,3 \pm 8,1*	81,9 \pm 4,7*	80,0 \pm 4,8*	72,2 \pm 9,5	71,1 \pm 8,3

Примітка. В табл. 2, 3: * — $P < 0,05$ порівняно з даними до початку терапії; # — $P < 0,05$ — розбіжності між групами.

Вихідний рівень ДАТ у обох групах пацієнтів істотно не розрізнявся. Ступінь зниження ДАТ у ГФП виявився вищим у 1-й групі і становив 7 %, а в 2-й групі — 2,5 %. Через 1 тиж терапії зниження ДАТ становило 12 % у 1-й групі і 6 % у 2-й групі. Через 2 тиж терапії виявлені тенденції зберігалися: зниження ДАТ становило 15 % у 1-й групі та 9 % у 2-й групі. Через 4 тиж терапії відмічено зниження ДАТ на 17 і 13 % в обох групах відповідно (див. табл. 2).

Частота серцевих скорочень не залежала від вихідного значення ЗІЯЖ і на всіх етапах спостереження зберігала свою стабільність (див. табл. 2).

Початково значення ТР було вище в 2-й групі (табл. 3). При проведенні ГФП відзначалося підвищення ТР тільки в 2-й групі на 21,5 %, а в 1-й групі не відзначено його змін. Через 1 тиж терапії відзначено невірогідне зниження ТР в обох групах, що становило 27 % у 1-й групі і 17 % — у 2-й групі. Через 2 тиж зниження ТР дорівнювало для 1-ї групи 16 % і для 2-ї групи — 3,5 % порівняно з вихідними даними. Через 4 тиж

терапії зниження ТР становило 25 % у 1-й групі та 14 % у 2-й групі (див. табл. 3).

Початково значення LF/HF у групах істотно не розрізнялося. При проведенні ГФП відзначено його зниження в обох групах: на 11 % у 1-й групі та на 4 % — у 2-й. Через 1 тиж терапії зниження LF/HF становило 21 % у 1-й групі і 4 % — у 2-й групі. Через 2 тиж терапії зниження LF/HF дорівнювало 18 і 11 % відповідно по групах. Через 4 тиж зниження становило 18 % для пацієнтів 1-ї групи і 12 % — для пацієнтів 2-ї групи (див. табл. 3).

Виявлений нами високий гіпотензивний ефект амлодипіну в пацієнтів з АГ похилого віку відповідає даним [6; 9]. Наші результати, крім цього, довели, що у пацієнтів із початково більш низьким і більш високим ЗІЯЖ ступінь його підвищення, а також зниження САТ і ДАТ, ФК ХСН, ТР і зміни LF/HF порівнянні. За підсумками терапії, однак, пацієнти з більш низьким ЗІЯЖ тільки досягали його вихідного рівня у пацієнтів з більш високим ЗІЯЖ. При цьому цільового рівня САТ у пацієнтів із більш низьким ЗІЯЖ також не було досягнуто.

Отже, є підстави вважати, що у пацієнтів із початково більш низьким ЗІЯЖ від самого початку терапії необхідно амлодипін призначати більш високою дозою або комбінувати з іншими антигіпертензивними препаратами, що зумовить сильніший вплив на рівень САТ.

Висновки

1. Амлодипін справляє вірогідний позитивний ефект на якість життя пацієнтів похилого віку з АГ.

2. Результати терапії АГ у пацієнтів похилого віку визначаються ЗІЯЖ, вони кращі при більш високому його вихідному рівні.

3. У пацієнтів із початково більш високим ЗІЯЖ достатня монотерапія амлодипіном дозою 5 мг/добу, а при більш низькому ЗІЯЖ необхідно збільшувати його дозу або доповнювати іншими антигіпертензивними препаратами.

Отримані результати свідчать про необхідність подальшого спостереження за пацієнтами з більш низьким ЗІЯЖ у разі зміни їхньої терапії, тобто комбінації амлодипіну з іншим антигіпертензивним препаратом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антигіпертензивна ефективність амлодипіну у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, О. В. Миронова, С. А. Полішук // Укр. кардіол. журнал. — 2003. — № 1 (додаток). — С. 41-44.

Таблиця 3
Динаміка ТР і LF/HF у пацієнтів різних груп, $M \pm sd$

Етапи спостереження	ТР, мс ²		LF/HF	
	ЗІЯЖ \leq 105	ЗІЯЖ $>$ 105	ЗІЯЖ \leq 105	ЗІЯЖ $>$ 105
До терапії	614,1 \pm 300,7	743,2 \pm 366,0	2,8 \pm 2,0	2,7 \pm 1,8
ГФП	617,3 \pm 272,4	902,8 \pm 481,4	2,5 \pm 1,9	2,6 \pm 2,2
1 тиж терапії	448,8 \pm 215,7	619,5 \pm 301,9	2,2 \pm 1,3*#	2,6 \pm 1,4#
2 тиж терапії	517,0 \pm 280,4	716,8 \pm 332,7	2,3 \pm 1,4*	2,4 \pm 1,2*
4 тиж терапії	462,8 \pm 261,8	639,5 \pm 324,0	2,3 \pm 1,5	2,4 \pm 1,5

2. *Вплив* амлодипіну на параметри центральної й периферичної гемодинаміки при гіпертонічній хворобі в пацієнтів літнього віку / О. В. Коркушко, К. Г. Саркисов, Л. К. Заб'яка та ін. // Там же. — 2001. — № 4. — С. 43-48.

3. *Вплив* амлодипіну на стан інтракардіальної і центральної гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією, обумовленою системними захворюваннями сполучної тканини / А. В. Кур'ята, Т. К. Лисунець, С. І. Задунаєв, І. А. Карпунін // Там же. — 2002. — № 6. — С. 61-64.

4. *Жарінов О. Й.* Фармакологічні властивості та клінічне застосування амлодипіну з позицій доказової медицини // Там же. — 2003. — № 1 (додаток). — С. 45-54.

5. *Маньковський Б. Н.* Застосування блокаторів кальцієвих каналів у

комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих цукровим діабетом // Там же. — С. 55-58.

6. *Досвід* застосування амлодипіну в кардіологічній практиці / Т. А. Перцева, О. Г. Черкасова, І. В. Тищенко, Н. М. Циганкова // Там же. — 2002. — № 5. — С. 63-66.

7. *Свищенко Е. П., Коваленко В. Н.* Артеріальна гіпертензія. Практичне керівництво. — К.: Моріон, 2001. — С. 363.

8. *Смертність* та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань (проблема сучасності) / В. М. Коваленко, А. П. Дорогою, В. М. Корнацький та ін. // Укр. кардіол. журнал. — 2003. — № 6. — С. 9-12.

9. *Сучасний* стан та перспективи застосування препаратів амлодипіну

в Україні / Н. Горчакова, Р. Притула, В. Трохимчук та ін. // Ліки України. — 2004. — № 5. — С. 111-114.

10. *CAMELOT*: Comparison of amlodipin versus enalapril to limit occurrences of thrombosis. Data on file. — N. Y.: Pfizer Inc, 1999. — 386 p.

11. *Lindholm L. H., Hansson L.* Swedish trial in old patients with hypertension 2 (STOP-Hypertension 2) // Blood Press. — 1996. — Vol. 5. — P. 300-304.

12. *Major* outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981-2997.

УДК 616.12-008.313.2.005

Л. В. Ануфрієва, М. І. Яблчанський

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ В ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

Мета роботи — оцінка залежності клінічного ефекту амлодипіну від початкового рівня загального індексу якості життя (ЗІЯЖ) у пацієнтів похилого віку з АГ на амбулаторному етапі. Оцінювали ЗІЯЖ, показники систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоту серцевих скорочень, показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму до лікування, при проведенні гострої фармакологічної проби та на фоні терапії амлодипіном. За початковим рівнем ЗІЯЖ пацієнти поділені на 2 групи: з ЗІЯЖ \leq 105 балів і ЗІЯЖ $>$ 105 балів. За 4 тиж терапії в усіх пацієнтів відмічено вірогідне зростання ЗІЯЖ однакового ступеня. У пацієнтів із початково більш вищим ЗІЯЖ терапія амлодипіном дозою 5 мг/добу достатньо ефективна для досягнення нормального рівня АТ. Пацієнти з початково меншим ЗІЯЖ потребують збільшення дози амлодипіну до 10 мг/добу з початку терапії або його комбінації з іншими гіпотензивними препаратами.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, якість життя, амлодипін.

UDC 616.12-008.313.2.005

L. V. Anufrieva, M. I. Yabluchansky

QUALITY OF LIFE AND CLINICAL EFFICACY OF AMLODIPINE FOR ARTERIAL HYPERTENSION THERAPY IN ADULT PATIENTS AT THE OUTPATIENT STAGE

The purpose of the work: estimation of amlodipin clinical effect dependence on the initial level of general index of quality of life (GIQL) in elder patients with arterial hypertension (AH) at the outpatient stage.

GIQL, systolic and diastolic blood pressure (BP), heart rate, and spectral parameters of heart rate variability before treatment, in acute pharmacological test and during amlodipin therapy were estimated. In 4 weeks of therapy by amlodipin at the initial dose of 5 mg/day GIQL was improved. The patients with initially higher GIQL level normal BP level was reached in a dose amlodipin 5 mg/day and earlier. For normalisation of BP level the patients with initially lower GIQL needed higher dose of amlodipin (10 mg/day) or its combination with other hypotensive drugs.

Key words: arterial hypertension, quality of life, amlodipin.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

М. Л. Аряєв, д-р мед. наук, проф.,
Н. В. Котова, канд. мед. наук, доц.,
О. О. Старець, канд. мед. наук, доц.

ЗНИКНЕННЯ МАТЕРИНСЬКИХ АНТИТІЛ ДО ВІЛ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ

Одеський державний медичний університет

ВІЛ-інфікована жінка може народити як не інфіковану вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) дитину, так і дитину,

інфіковану ВІЛ. Зараження дитини від ВІЛ-інфікованих матерів може відбутися в період внутрішньоутробного розвит-

ку, в пологах або при грудному вигодовуванні. Це основний шлях інфікування дітей ВІЛ в Україні й у всьому світі.

За роки епідемії в Україні ВІЛ-інфікованими матерями народжено більше 14 000 дітей, більшість з них (75–90 %) — не інфіковані ВІЛ.

Основний спосіб діагностики ВІЛ-інфекції — визначення антитіл до ВІЛ у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА). Складність уточнення ВІЛ-статусу в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими (ВІЛ-серопозитивними) матерями, зумовлена тим, що в сироватці крові дітей визначаються материнські антитіла (імуноглобуліни класу G), передані у внутрішньоутробному періоді. Материнські антитіла до ВІЛ протягом кількох місяців циркулюють у крові у всіх дітей, народжених ВІЛ-серопозитивними жінками, у тому числі й у дітей, не інфікованих ВІЛ. Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, здійснюється на підставі 1 позитивного результату дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА у віці 18 міс і старше, доведеного імунним блотом або іншою підтверджуючою діагностичною системою. Дітей вважають не інфікованими ВІЛ на підставі 2 негативних результатів ІФА у віці молодше 18 міс або 1 негативного результату ІФА у віці 18 міс і старше [1; 2].

У літературі наведена недеталізована інформація про те, що у неінфікованих дітей материнські антитіла до ВІЛ можуть зникати, починаючи з 6–9-місячного віку, але у переважній більшості вони зникають до 18 міс; більш тривале збереження антитіл спостерігається рідко [1–3]. Згідно з існуючими в Україні рекомендаціями, перше дослідження на наявність антитіл до ВІЛ у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, проводять у сироватці крові, одержаної з пупкового канатика; подальші дослідження рекомендується проводити кожні 3 міс або до виявлення 2 негативних ре-

зультатів у віці молодше 18 міс, або 1 негативного чи 1 позитивного результату у віці 18 міс і старше [1–3]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, серологічні дослідження доцільно проводити тільки у віці 15–18 міс [4]. Більш рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, має здійснюватися шляхом визначення генетичного матеріалу ВІЛ (прівірусної ДНК чи РНК ВІЛ) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [1–4].

Мета дослідження — вивчити терміни зникнення антитіл до ВІЛ у сироватці крові неінфікованих дітей раннього віку, народжених ВІЛ-серопозитивними жінками.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для даного дослідження послужили дані обстеження 314 не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Дітей було обрано за принципом випадкової вибірки серед неінфікованих дітей, які знаходилися під спостереженням в Одеському обласному центрі з профілактики і боротьби зі СНІДом у 1999–2004 рр. Усі діти від народження перебували на штучному вигодовуванні, що виключало можливість зараження при грудному вигодовуванні. В сироватці крові дітей визначали наявність антитіл до ВІЛ методом ІФА діагностичною системою DIAPROF. Позитивні результати ІФА підтверджували імунним блотом або повторними дослідженнями порції крові діагностичною системою АВВОТ чи іншими діагностичними системами, рекомендованими МОЗ України. В усіх дітей у крові, одержаній із пупкового канатика, було виявлено антитіла до ВІЛ. Доказом того, що діти не інфіку-

валися ВІЛ, було зникнення в сироватці крові антитіл до ВІЛ і відсутність у дітей клінічних проявів ВІЛ-інфекції/СНІДу або інших лабораторних доказів ВІЛ-інфекції. Спостереження за дітьми здійснювалося протягом 18–30 міс. Статистична оцінка одержаних даних проводилася за допомогою пакета програм STATISTICA 5,5a на персональному комп'ютері.

Результати дослідження та їх обговорення

У 314 дітей було проведено 721 дослідження антитіл до ВІЛ у сироватці крові методом ІФА (2,3 дослідження на одну дитину). Кратність обстеження дітей була такою: 1 раз — 18,6 %, 2 рази — 43,9 %, 3 рази — 33,12 %, 4 рази — 4,5 %, 5 разів — 0,3 %. Найраніше зникнення антитіл до ВІЛ було виявлено в 1 дитини в 3 міс, найпізніше виявлення антитіл — у 1 дитини в 29 міс.

Кількість обстежених дітей кожного місяця істотно розрізнялася, інколи вона була незначною, що утруднювало статистичну оцінку вірогідності зникнення або збереження антитіл до ВІЛ у крові у неінфікованих дітей по місяцях. Щоб оцінити імовірність зникнення антитіл у сироватці крові не інфікованих ВІЛ дітей, дані оброблялися згідно з наступним положенням. Материнські антитіла циркулюють у крові дитини від народження і до певного моменту часу, тому виявлення антитіл до ВІЛ у сироватці крові (ІФА+), взятій у певному віці, свідчить, що протягом усіх попередніх місяців у дитини були антитіла до ВІЛ. Якщо у неінфікованої ВІЛ дитини зникли материнські антитіла, то вони не можуть з'явитися знову, за винятком випадків інфікування ВІЛ при грудному вигодовуванні або неперинатальним шляхом; тому якщо доведено, що дитина не інфікована ВІЛ, то відсутність антитіл до ВІЛ

у сироватці крові (ІФА-) дозволяє вважати, що в подальші місяці у неї немає антитіл. Таким чином, у неінфікованої дитини весь період від народження до віку (місяця), коли було одержано останній позитивний результат ІФА, можна умовно вважати, що антитіла є; а весь період після отримання першої негативної відповіді ІФА можна умовно вважати, що антитіл до ВІЛ немає. В період між відповідями — останнім ІФА (+) та першим ІФА (-) — не можна з певністю твердити про наявність або відсутність антитіл. Одержані нами дані про кількість дітей у різні вікові періоди з наявністю і відсутністю антитіл до ВІЛ, а також про кількість дітей, дані яких трактувати неможливо, подано в табл. 1.

Як впливає з табл. 1, кількість серопозитивних дітей віком до 6 міс залишається приблизно однаковою, потім

поступово зменшується і до 21 міс сягає 1 %. Кількість серонегативних дітей поступово збільшується, особливо істотно в період з 12 до 18 міс. Проте у віковий період до 18 міс приблизно у 35,8–51,6 % дітей серологічний статус невідомий. Велика кількість дітей із невизначеним серологічним статусом пов'язана з нерегулярністю обстеження дітей протягом перших 18 міс життя. У вікові періоди 4–6, 7–9, 13–15 міс відсоток обстежених дорівнював 28,7, 21,3 і 24,5 відповідно. Найбільш активно дітей обстежували у віці 12 і 18 міс. Із загальної кількості досліджень протягом перших 18 міс було проведено 566 (78,5 %). Проте після 18-місячного віку для остаточного уточнення діагнозу було здійснено 155 (29,9 %) досліджень ІФА.

Для статистичної оцінки імовірності зникнення або збе-

реження антитіл до ВІЛ у сироватці крові діти з неуточненим серологічним статусом у кожному віковому періоді були виключені з аналізу. Приймаючи кількість дітей із відомими даними про наявність і відсутність антитіл до ВІЛ у сироватці крові у кожному віковому періоді за 100 %, було проведено аналіз частоти зникнення і збереження антитіл (табл. 2). Імовірність події розраховувалася за співвідношенням кількості випадків зникнення (або збереження) антитіл до ВІЛ до сумарної кількості випадків зникнення і збереження антитіл до ВІЛ у певному віковому періоді.

Як видно з табл. 2, до 9 міс серопозитивних дітей було 87,6 % (імовірність збереження антитіл до ВІЛ — 0,88); до 12 міс материнські антитіла зберігаються у 55,5 % дітей (імовірність збереження антитіл до ВІЛ — 0,56, імовірність їх зникнення — 0,45). У віці 12–13 міс співвідношення серопозитивних і серонегативних дітей змінюється на протилежне: кількість серонегативних дітей починає переважати (рисунк). У віці 13 міс — 62,0 %, 15 міс — 76,4 %, 18 міс — 88,3 % неінфікованих дітей уже втрачають материнські антитіла (імовірність зникнення антитіл до ВІЛ у 13, 15 і 18 міс — 0,62, 0,76 і 0,88 відповідно). Проте у 18 міс у 11,7 % неінфікованих дітей материнські антитіла ще зберігаються (імовірність збереження антитіл до ВІЛ — 0,12). У період з 19 до 21 міс кількість дітей, що втратили материнські антитіла, швидко збільшується і сягає 99 %. Слід зазначити, що в окремих випадках (імовірність 0,3) зникнення материнських антитіл до ВІЛ у неінфікованих дітей відбувається в період після 24 міс.

Для оцінки впливу часу на процес зникнення материнських антитіл до ВІЛ у сироватці крові неінфікованих дітей користувалися поняттям

Таблиця 1
Розподіл кількості серопозитивних, серонегативних дітей і дітей із неуточненим серологічним статусом за віком

Вік, міс	ІФА+		ІФА-		Неуточнений серологічний статус	
	осіб	%	осіб	%	осіб	%
3	203	64,7	1	0,3	110	35,0
4	200	63,7	1	0,3	113	36,0
5	196	62,4	5	1,6	113	36,0
6	190	60,5	8	2,5	116	36,9
7	159	50,6	9	2,9	146	46,5
8	145	46,2	15	4,8	154	49,0
9	134	42,7	19	6,0	161	51,3
10	126	40,1	26	8,3	162	51,6
11	119	37,9	34	10,8	161	51,3
12	105	33,4	84	26,8	125	39,8
13	57	18,2	93	29,6	164	52,2
14	44	14,0	103	32,8	167	53,2
15	39	12,4	126	40,1	149	47,5
16	37	11,8	140	44,6	137	43,6
17	32	10,2	157	50,0	125	39,8
18	29	9,2	219	69,8	66	21,0
19	13	4,1	243	77,4	58	18,5
20	8	2,5	263	83,8	43	13,7
21	3	1,0	286	91,0	25	8,0
22	1	0,3	292	93,0	21	6,7
23	1	0,3	301	95,9	12	3,8
24	1	0,3	303	96,5	10	3,2
25–27	1	0,3	308	98,1	5	1,6
28 і більше	0	0,0	314	100,0	0	0,0

Таблиця 2

Розподіл кількості серопозитивних і серонегативних дітей за віком

Вік, міс	Загальна кількість дітей, осіб	ІФА+		ІФА-	
		осіб	%	осіб	%
3	204	203	99,5	1	0,5
4	201	200	99,5	1	0,5
5	201	196	97,5	5	2,5
6	198	190	96,0	8	4,0
7	168	159	94,6	9	5,4
8	160	145	90,6	15	9,4
9	153	134	87,6	19	12,4
10	152	126	82,9	26	17,1
11	153	119	77,8	34	22,2
12	189	105	55,5	84	44,5
13	150	57	38,0	93	62,0
14	147	44	29,9	103	70,1
15	165	39	23,6	126	76,4
16	177	37	20,9	140	79,1
17	189	32	16,9	157	83,1
18	248	29	11,7	219	88,3
19	256	13	5,1	243	94,9
20	271	8	3,0	263	97,0
21	289	3	1,0	286	99,0
22	293	1	0,3	292	99,7
23	302	1	0,3	301	99,7
24	304	1	0,3	303	99,7
25–27	309	1	0,3	308	99,7
28 і більше	314	0	0	314	100

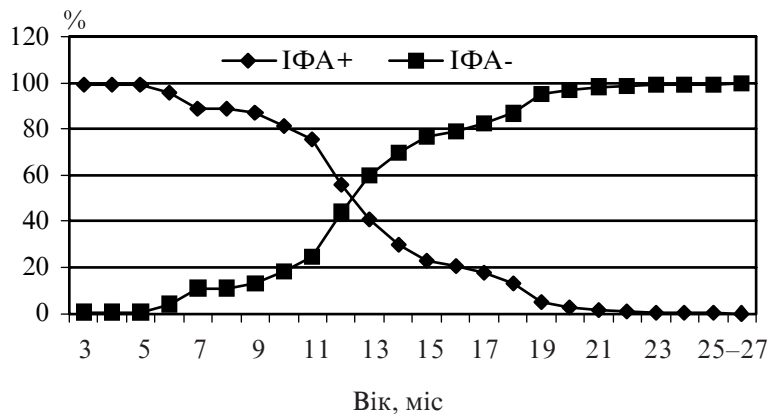


Рисунок. Динаміка кількості не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, із позитивними та негативними результатами ІФА

відношення шансів (ВШ, *англ.* odds ratio — OR) [5–7]. У даних дослідженнях поняття «шанс» — це відношення імовірності зникнення антитіл до імовірності їх збереження в різні вікові періоди. Інакше кажучи, ВШ показує, у скільки разів збільшується шанс (імовірність) зникнення антитіл за певний період часу. Для розра-

хунку показників ВШ у кожному віці складалася чотириклітинкова (2×2) таблиця. З урахуванням частотного розподілу вибірових даних розраховувався 95%-й довірчий інтервал (95 % ДІ) — межі, в яких із вірогідністю 95 % знаходилися параметри показника [5–7]. Результати розрахунків ВШ та їх 95 % ДІ довели таке:

ВШ імовірності виявлення антитіл у 9 і у 12 міс становить 5,6 (95 % ДІ 3,2–9,8), у 15 і у 18 міс — 2,3 (95 % ДІ 1,4–4,0). Імовірність зникнення антитіл у 9–12 і 15–18 міс розрізняється вірогідно. Важливим є те, що імовірність зникнення антитіл до ВІЛ у неінфікованих дітей як у 18 і 19 міс (ВШ=1,01, 95 % ДІ 0,59–1,72), так і у 19 і 20 міс (ВШ=4,33, 95 % ДІ 1,96–9,58) також вірогідно відрізнялася. У віці після 21 міс, хоча відмінності у ВШ і перевищують 1, їх не можна вважати вірогідними: ВШ виявлення антитіл у 22 і 24 міс дорівнює 1,04 (95 % ДІ 0,06–16,7), до 24 і 28 міс — 1,02 (95 % ДІ 0,06–16,7).

Згідно з існуючими рекомендаціями, виключити діагноз ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, можна на підставі 2 негативних результатів ІФА у віці до 18 міс або на підставі 1 негативної відповіді ІФА у віці 18 міс і старше [1; 2]. У досліджуваній групі дітей віком молодше 18 міс 2 негативних результати ІФА було одержано тільки у 27 випадках (8,6 % загальної кількості досліджуваної групи). Перший негативний результат ІФА у 18 міс одержаний у 93 дітей (29,6 % від загальної кількості спостережуваних). Таким чином, протягом перших 18 міс проведено 566 (78,5 %) досліджень ІФА, що дозволило виключити діагноз ВІЛ-інфекції у 120 (38,2 %) дітей, а після 18 міс проведено 155 (29,9 %) досліджень, що дозволило виключити діагноз ВІЛ-інфекції у 61,8 % дітей.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ (2004), для виключення або підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції можна проводити серологічні дослідження у дітей в період 15–18 міс. Проте проведені дослідження свідчать, що у віці 15 міс кількість дітей зі зникненням антитіл в Україні хоча і перевищує кількість дітей з антитілами до ВІЛ, але імовірність зникнення

антитіл дорівнює 0,76, а імовірність їхнього збереження — 0,24. Якщо обстежувати всіх дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у віці 18 міс, то імовірність виявлення неінфікованих дітей зростає до 0,88, а імовірність збереження антитіл до ВІЛ у неінфікованих дітей зменшиться до 0,12. Імовірність виявлення неінфікованих дітей віком 19–21 міс наближається до 1.

Лабораторне виявлення зникнення материнських антитіл до ВІЛ у дітей, народжених серопозитивними матерями, є важливим критерієм того, що діти не інфіковані ВІЛ. Проте слід враховувати, що антитіла — це гаммаглобуліни. У хворих дітей у стадії СНІДу, при тяжких опортуністичних захворюваннях або септичному процесі може відбутися тяжке порушення білкового обміну, що призведе до агаммаглобулінемії. У цей період антитіла до ВІЛ не визначатимуться в крові пацієнта. Враховуючи можливість зникнення антитіл до ВІЛ у стадії СНІДу, дитину, народжену ВІЛ-інфікованою жінкою, можна вважати неінфікованою тільки за таких умов: 1) документовано не менше 2 негативних досліджень на визначення антитіл до ВІЛ методом ІФА у віці від 6 до 18 міс або 1 негативний результат у 18 міс і старше; 2) відсутні інші лабораторні докази інфекції — 2 позитивні тести на виявлення вірусу, його антигенів, його генетичного матеріалу (якщо вони проводилися); 3) відсутні захворювання, що свідчать про розвиток СНІДу [2]. Для підтвердження вищесказаного наводимо виписку з історії розвитку пацієнта з ВІЛ-інфекцією.

Історія розвитку і хвороби дитини Д., 1 рік 2 міс. Дитина народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю в 36 тиж гестації з масою тіла 1600 г. Профілактику перинатальної трансмісії ВІЛ не проведено. Від народження дитина перебувала на

штучному вигодовуванні. На першому році життя перенесла стафілококовий сепсис, гострі респіраторні захворювання, пневмонію, фурункульоз, ентероколіт, у тому числі і сальмонельозний. Діагноз ВІЛ-інфекції був підтверджений за допомогою дослідження РНК ВІЛ методом ПЛР у віці 5 і 7 міс. Дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА виявили позитивний результат, підтверджений імунним блотом, у крові з пупкового канатика, а також у віці 3 міс; негативний результат ІФА був одержаний у віці 9 міс. У момент взяття крові для дослідження антитіл до ВІЛ стан дитини тяжкий внаслідок виснаження, гострої пневмонії. У дитини гарячка понад 3 тиж. Спостерігається різке відставання в психомоторному розвитку. Маса тіла 4500 г (дефіцит маси тіла — більше 50 %). У загальному аналізі крові виявлені анемія (Hb 65 г/л), зниження абсолютного числа нейтрофільних гранулоцитів, тромбоцитопенія. Біохімічне дослідження крові виявило гіпопротеїнемію (загальний білок крові — 35 г/л). При дослідженні імунного статусу виявлено III ступінь імуносупресії (кількість CD4 +Т-лімфоцитів 1 мкл — 9 %), IgA — 0,01 г/л, IgM — 0,04 г/л, IgG — 0,1 г/л. Встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія за класифікацією ВООЗ (2002), синдром виснаження, пневмонія, затримка нервово-психічного розвитку, тяжкий ступінь імуносупресії, агаммаглобулінемія.

При уточненні ВІЛ-статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, необхідно враховувати вид вигодовування, оскільки при грудному вигодовуванні зараження ВІЛ може відбутися в будь-якому віці. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, уточнювати ВІЛ-статус дитини доцільно через 3–6 міс після припинення грудного вигодовування. Для підтвердження вищесказаного на-

водимо виписку з історії розвитку дитини з ВІЛ-інфекцією.

Історія розвитку і хвороби дитини К., 1 рік 9 міс. Доношена дитина народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю. Було рекомендовано штучне вигодовування дитини. За словами матері, дитина перебувала на штучному вигодовуванні. Протягом першого року життя дитина росла і розвивалася задовільно. При дослідженні антитіл до ВІЛ методом ІФА було одержано 2 негативні результати у віці 12 і 15 міс. Проте у 18 міс стало відомо, зі слів соціального працівника, що мати годувала дитину груддю протягом 13 міс. Було запропоновано повторне обстеження дитини. В 19 міс було одержано позитивний результат дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА, який послужив підставою для встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції.

Висновки

1. Імовірність зникнення материнських антитіл до ВІЛ у сироватці крові у неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками в Україні, у віці 12 міс становить 0,45, у 15 міс — 0,76, у 18 міс — 0,88, у період 19–21 міс наближається до 1.

2. Для уточнення діагнозу ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, доцільно тестувати всіх ВІЛ-серопозитивних дітей на антитіла до ВІЛ у сироватці крові у віці після 18 міс — у 19–21 міс.

3. Більш раннє тестування дітей на наявність антитіл до ВІЛ доцільно здійснювати тільки за бажанням осіб, під час опікою перебуває дитина. Для раннього встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції доцільно досліджувати генетичний матеріал ВІЛ методом ПЛР; чутливість і специфічність вживаних в Україні методик ПЛР потребує подальшого вивчення.

4. Знімати з диспансерного обліку дитину, народжену ВІЛ-інфікованою жінкою, на підставі негативних результатів ІФА можна тільки за умови, що у дитини немає інших лабораторних доказів інфекції (якщо такі дослідження проводилися), відсутні захворювання, що свідчать про розвиток СНІДу.

5. Якщо дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою, вигодовувалася материнською груддю, то уточнення її ВІЛ-статусу проводиться через 3–6 міс після припинення грудного вигодовування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Наказ* Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2000, № 344. Про затвердження методичних рекомендацій з удосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

2. *Запорожан В. Н., Аряев Н. Л.* ВІЧ-інфекція и СПИД. — К.: Здоров'я, 2003. — 624 с.

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

4. *Протоколи ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения*

при ВІЧ-инфекции и СПИДе. ВОЗ. — 2004. — 172 с. — <http://who.int>

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

6. *Драгомирецкая Е. И.* Количественная оценка клинических характеристик в рамках понятия «доказательная медицина» // Тези доповідей конференції «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині». — Одеса, 2002. — С. 14.

7. *Аряев М. Л., Кукушкин В. Н., Драгомирецка О. І.* Епідеміологічний підхід і математичне моделювання в профілактиці синдрому раптової смерті дітей // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 2. — С. 31-35.

УДК 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

М. Л. Аряев, Н. В. Котова, О. О. Старець

ЗНИКНЕННЯ МАТЕРИНСЬКИХ АНТИТІЛ ДО ВІЛ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ

У роботі наведено результати серологічного обстеження 314 не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Встановлено, що ймовірність зникнення материнських антитіл до ВІЛ у сироватці крові в неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у віці до 13 міс нижча, ніж ймовірність їхнього збереження. У віці 18 міс ймовірність зникнення антитіл становить 0,86, у 19–21 міс — наближається до 1. Отримані дані дозволяють вважати за доцільне серологічне обстеження дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками в Україні, у віці після 18 міс (у 19–21 міс).

Ключові слова: не інфіковані ВІЛ діти, антитіла до ВІЛ.

UDC 616-053.2:616.98:578.828ВІЛ

M. L. Aryayev, N. V. Kotova, O. O. Starets

DISAPPEARANCE OF MOTHER'S ANTIBODIES TO HIV IN EARLY AGE CHILDREN BORN BY HIV-INFECTED MOTHERS

The results of serologic examination of 314 children born by HIV-positive mothers were presented. It was found that probability of disappearance of mothers' antibodies in non-infected children from HIV-positive mothers until 13 months is lower than probability of their presence. The probability of disappearance of mothers' antibodies at the age of 18 months is 0.86, at the age of 19–21 months is near 1. Serologic examination of all children born from HIV-positive mothers at the age after 18 months (at 19–21 months) is most advisable.

Key words: HIV uninfected children, antibodies to HIV.

УДК 616-002.5:616-084

О. А. Бабуріна, канд. мед. наук, доц.,

І. М. Смольська, канд. мед. наук,

Н. А. Герасимова, канд. мед. наук,

В. Д. Маренчук

РОЛЬ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Одеський державний медичний університет,

Одеська обласна протитуберкульозна клінічна лікарня з відділенням

для інвалідів Великої Вітчизняної війни

Початок третього тисячоліття ознаменувався погіршенням епідеміологічної ситуації з туберкульозу в усьому світі. В Україні туберкульоз нині є

найпоширенішою інфекційною хворобою й посідає перше місце в структурі смертності населення від інфекційних захворювань [1].

Загострення епідемічної ситуації з туберкульозу у світі вчені пов'язують, насамперед, зі стрімким зростанням масштабів пандемії ВІЛ-інфекції. У

світі більше 40 млн інфікованих ВІЛ. За оцінками фахівців ЮНЕЙДС, реальні масштаби пандемії значно більші і сягають 1 % дорослого населення. В Україні щороку реєструється понад 12 тис. нових випадків захворювання. Останніми роками проблема туберкульозу та ВІЛ/СНІДу для мешканців України набула загрозливого характеру. Поширеність туберкульозу серед хворих на СНІД дорівнює 17,3 %. Слід відмітити, що близько 90 % ВІЛ-інфікованих — особи із груп високого ризику захворювання на туберкульоз: хворі з наркоманією, асоціальні особи, які нерідко перебувають у місцях позбавлення волі [2].

На ранніх стадіях ВІЛ-інфекції за відсутності вираженого імунodefіциту туберкульоз перебігає без особливостей. Особливості перебігу починають з'являтися в періоди значного зниження імунного статусу і прямо залежать від ступеня його пригнічення. Зокрема, туберкульоз у хворих із ВІЛ/СНІДом може характеризуватися поширеністю уражень, схильністю до дисемінації з численними позалегеновими локалізаціями [3].

Особливе місце посідає туберкульоз нервової системи. Туберкульоз оболонки мозку і центральної нервової системи — інфекційно-запальне захворювання нервової системи, що виникає первинно або вторинно з утворенням специфічних гранулом в оболонках (менінгіт), речовині головного (енце-

фаліт) і спинного (мієліт) мозку, спричинене мікобактеріями туберкульозу. Це захворювання характеризується швидким наростанням клінічних ознак та їх поліморфізмом, зокрема наявністю щонайменше 3–4 синдромів: інтоксикаційного, менінгеального, патологічних змін ліквору та порушенням функції черепних (базальних) нервів часто у сукупності (70 %) з енцефалітним і дуже рідко (до 4 %) — з мієлітним синдромом. За відсутності етіотропної комбінованої антимікобактеріальної терапії прогресуючий перебіг призводить до летального кінця протягом 3 тиж [4].

Мета роботи — вивчення епідеміології туберкульозу нервової системи та виявлення особливостей його перебігу у ВІЛ-інфікованих. Робота проводилася на базі Обласної протитуберкульозної лікарні з відділенням для інвалідів Вітчизняної війни, де зосереджене лікування дорослих хворих на туберкульозний менінгіт з усієї Одеської області. Аналізувались історії хвороби пацієнтів із менінгітами, які перебували на лікуванні за останні 6 років.

Слід відмітити постійне зростання кількості хворих на менінгіти за період з 2000 до 2005 рр. (таблиця).

Як видно з таблиці, з 2000 р. відмічається значне збільшення хворих на туберкульозний менінгіт і частка серед них ВІЛ-інфікованих.

Останніми роками відмічається більш тяжкий перебіг за-

хворювання. Всім хворим за цей період встановлювався діагноз: туберкульозний менінгоенцефаліт, тобто хворі мали ознаки подразнення та випадіння функції з боку речовини мозку (парези і паралічі центрального походження, порушення мови та свідомості).

У 2005 р. до лікарні надійшло 42 хворих із туберкульозним менінгоенцефалітом (34 чоловіки і 8 жінок), з них у 34 захворювання перебігало на фоні ВІЛ-інфекції. Жінок було 3 (8,8 %), чоловіків 31 (91,2 %). У 30 ВІЛ-інфікованих туберкульоз було виявлено вперше, у 4 хворих було загострення туберкульозного процесу через 4–5 міс після попереднього ефективного лікування. Вік хворих — від 30 до 39 років. Усі хворі мали дисемінований туберкульоз легень: 30 — підгострий і 4 — гострий міліарний. Каверни у легенях відмічались у 6 (17,6 %) хворих, бактеріовиділення мали 7 (20,6 %) пацієнтів.

Тривалість ВІЛ-інфікування було складно встановити, тому що більшість хворих була обстежена на ВІЛ-інфекцію вперше після захворювання, а у деяких хворих діагноз встановлювався посмертно.

Діагностика захворювання проводилася всіма доступними інформативними методами: клінічним (анамнез, скарги, об'єктивне обстеження хворого), лабораторним (загальний аналіз крові, харкотиння, дослідження ліквору), променевим (рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) та черепа, у деяких хворих при необхідності — комп'ютерна томографія ОГК та головного мозку).

Із анамнестичних даних слід відмітити, що відомий туберкульозний контакт у хворих був відсутній, проте 5 пацієнтів у минулому перебували в місцях позбавлення волі. З даного контингенту 32 хворих вживали наркотичні засоби; 26 хворих були переведені до

Таблиця

Динаміка захворювання на туберкульоз нервової системи в Одеській області

Контингент хворих	Роки					
	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Усього хворих на туберкульоз нервової системи	1	8	11	14	19	42
Із них ВІЛ-інфікованих	—	4	10	14	15	34
Усього хворих на менінгіт нетуберкульозної етіології	3	1	—	—	1	1
Із них ВІЛ-інфікованих	3	—	—	—	1	1

протитуберкульозної лікарні з інших медичних закладів міста (22 — з інфекційної лікарні). Попередня інтенсивна емпірична терапія антибіотиками широкого спектра дії протягом 7–10 днів виявлялася неефективною. У 8 хворих туберкульозний менингоенцефаліт розвинувся на фоні комплексної протитуберкульозної терапії, у 2 із них — з позитивною динамікою в легенях, у 6 — з наростанням туберкульозного процесу.

Скарги і дані об'єктивного обстеження у хворих на туберкульозний менингоенцефаліт на фоні ВІЛ-інфекції мали типову клінічну картину.

Аналіз лабораторних методів дослідження показав, що зміни в загальному аналізі крові були типовими для хворих на туберкульоз, бактеріовиділення відмічалось у 7 хворих із 34 ВІЛ-інфікованих. Найважливішим методом діагностики туберкульозного менингіту є дослідження ліквору. Про туберкульозну природу захворювання свідчили такі ознаки: наявність мікобактерій туберкульозу (у 2 хворих), лімфоцитарний плеоцитоз (кількість клітин коливалась у межах від 40 до 300 в 1 мл), випадіння плівки фібрину у вигляді сітки через добу (в усіх хворих), зниження вмісту цукру і хлоридів (коливання відповідно 1,5–2,5 і 90–100 ммоль/л), підвищений вміст білка (до 1,1 г/л), позитивні реакції Панді та Нонне — Апелта, лікворна гіпертензія. Домінантними ознаками уражень оболонки мозку та центральної нервової системи туберкульозної етіології є випадіння плівки фібрину та характерний лімфоцитарний плеоцитоз, який залишається постійним протягом 6–8 тиж від початку виявлення ознак менингеального синдрому, в тому числі незалежно від етіотропного лікування. Тому в сумнівних випадках спинномозкову пункцію повторювали з інтер-

валом у 3–4 дні. Якщо показники ліквору і, в першу чергу, кількість клітин нормалізувалися протягом 20 днів лікування, то туберкульозна етіологія хвороби виключалася.

Кількість CD4-клітин у хворих не визначалася через відсутність такої можливості в лабораторії лікарні.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки засвідчило, що в усіх хворих виявлялися вогнища дисемінації в легенях, у деякого (14 осіб, — 41 %) вони мали відносно обмежений характер. У 6 хворих спостерігався розпад легеневої тканини, у 19 хворих — збільшення лімфатичних вузлів коренів легень.

Комплексне лікування хворих включало як етіотропну, так і патогенетичну й симптоматичну терапію. У лікуванні хворих на туберкульоз вирішальне значення має етіотропна антимікобактеріальна терапія. Лікування призначалося залежно від категорії хворих. До першої категорії лікування були зараховані 30 хворих на туберкульозний менингоенцефаліт у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, враховуючи те, що вони були виявлені вперше і мали розповсюджений процес. Їм призначалася стандартна схема лікування першої категорії хворих — HRZS (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин). Друга категорія була встановлена 4 хворим із загостренням туберкульозного процесу, лікування їм проводилося за схемою HRZSE (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол). Етіотропна терапія доповнювалася дезінтоксикаційною, десенсибілізуючою, дегідратаційною, вітамінотерапією. Враховуючи можливість розвитку вторинної грибкової та бактеріальної інфекції на фоні ВІЛ-інфікування, комплексна терапія доповнювалася протигрибковими засобами та антибіотиками широкого спектра дії. Антиретровірусна те-

рапія в першу фазу інтенсивного лікування туберкульозу, яка у даного контингенту тривала не менше 3 міс, не призначалася, через її виражену гепатотоксичну дію. Друга фаза лікування проводилася амбулаторно, хворим рекомендувалося отримати кваліфіковану консультацію спеціаліста Центру СНІДу для призначення антиретровірусної терапії.

Незважаючи на інтенсивне лікування, з позитивним ефектом виписано тільки 10 хворих. Середній термін перебування їх у стаціонарі — 91 ліжко-день. Далі хворі продовжували лікування амбулаторно під наглядом районного фтизіатра та спеціаліста Центру СНІДу.

Померли 24 (70,6 %) ВІЛ-інфікованих із тубменінгоенцефалітом, середній термін перебування їх у стаціонарі — 31 день, із них 17 (60,7 %) лікувалися від 1 до 8 днів. Така висока смертність у даній категорії хворих пов'язана, на нашу думку, з генералізацією туберкульозного процесу на фоні поліорганної недостатності та імунодефіциту, спричинених ВІЛ-інфекцією. У хворих, яким було проведено розтин, відмічався генералізований туберкульозний процес з ураженням легень, мозкових оболонок і речовини мозку, печінки, селезінки, нирок, кишок, очеревини, мезентеріальних лімфатичних вузлів.

Висновки

1. Останніми роками відмічається значне зростання кількості хворих з туберкульозом нервової системи: від 1 хворого — у 2000 р. до 42 у 2005 р. (по Одеській області), причому більшість із них (80 %) були ВІЛ-інфікованими.

2. В усіх випадках туберкульоз нервової системи розвивається як генералізація специфічного легеневого процесу.

3. У частини хворих (23,5 %) туберкульозний процес про-

гресував на фоні адекватної протитуберкульозної терапії з розвитком менінгоенцефаліту.

4. У 41 % хворих із генералізованим туберкульозним процесом з ураженням мозкових оболонки та центральної нервової системи зміни в легенях мали відносно обмежений характер.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Питання епідеміології та програмний принцип боротьби з туберкульозом в сучасних умовах* / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. П. Костроміна та ін. // Укр. пульмонолог. журнал. — 2000. — № 3. — С. 5-8.

2. *Матеріали III з'їзду фтизіатрів та пульмонологів України* // Укр. пульмонолог. журнал. — 2003. — № 2. — 422 с.

3. *Фролова О. П.* Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 6. — С. 30-33.

4. *Клінічна класифікація, діагностика і лікування туберкульозу оболонок мозку і центральної нервової системи: Метод. рекомендації (МОЗ України)* / В. О. Панасюк, В. П. Мельник, В. М. Мельник, О. В. Панасюк. — К., 2002. — 23 с.

УДК 616-002.5:616-084

О. А. Бабурина, І. М. Смольська, Н. А. Герасимова, В. Д. Маренчук

РОЛЬ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

В умовах погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу та ВІЛ-інфекції в Україні зростає захворюваність на туберкульоз нервової системи. Ретроспективний аналіз історій хвороб осіб, хворих на туберкульоз нервової системи в Одеській області за період з 2000 по 2005 рр., свідчить про зростання цієї недуги: від 1 випадку у 2000 р. до 42 — у 2005 р.

У 80 % хворих туберкульоз нервової системи перебігав на фоні ВІЛ-інфекції та мав більш тяжкий характер із розвитком менінгоенцефаліту.

Ключові слова: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, менінгоенцефаліт, особливості перебігу.

UDC 616-002.5:616-084

O. A. Baburina, I. M. Smolska, N. A. Gerasimova, V. D. Marenchuk

ROLE OF HIV-INFECTION IN EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS OF THE NERVOUS SYSTEM IN ODESSA REGION

In tuberculosis and HIV-infection deteriorated situation in Ukraine the incidence of tuberculosis of the nervous system is increased. Retrospective analysis of patients history cases with tuberculosis of the nervous system in Odessa region from 2000 to 2005 testifies to the increase of its incidence from 1 case in 2000 till 42 — in 2005.

Tuberculosis of the nervous system combined with HIV-infection took place in 80 % of patients and had more severe clinical course with meningoencephalitis development.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, meningoencephalitis, peculiarity of the clinical course.

УДК 616.22-006.6-089

Ф. Д. Евчев, канд. мед. наук

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

Одесская городская клиническая больница № 11

Уровень заболеваемости раком гортани в Украине на 2000 г. составил 6,0 на 100 тыс. населения (мировой стандарт — 4,1). Для справки: процент заболевших раком гортани Т3 и Т4 у жителей Киева составляет 42,0 и 11,4 %, Киевской области — 55,4 и 15,7 %, в Одесской области — соответственно 44,6 и 19,5 %. Аналогичные показатели регистрируются и в других регионах Украины. Основная причина высокого уровня заболеваемости — поздняя обращаемость больных за помощью. Специальным ле-

чением охвачено лишь 75,7 % первичных больных.

Поздняя обращаемость больных за помощью и высокий уровень заболеваемости формируют смертность при раке гортани в Украине, которая на 2000 г. составила 4,1 на 100 тыс. населения (мировой стандарт — 2,7). Среди впервые выявленных больных 37,1 % не прожили одного года. Трехлетняя выживаемость не превышает 60 % от числа больных, пролеченных по радикальной программе, а пятилетняя составляет 36–45 % [1; 2; 4].

Хирургическая операция в лечении распространенного рака гортани до сих пор занимает ведущее место. Несмотря на успехи хирургического лечения, количество рецидивов рака гортани остается высоким [2; 5–7].

В то же время консервативная терапия (лучевая и химиотерапия) в значительном числе случаев указанных форм рака оказывается мало или совсем неэффективной. Рациональное использование методов химиолучевой терапии возможно только в составе

комбинированного или комплексного лечения больных раком и рецидивом рака гортани [3; 7–11].

На материале онкооториноларингологического отделения ГКБ № 11 Одессы мы изучили особенности выполнения хирургических операций при лечении первичных больных с распространенными формами рака гортани и его рецидива у больных, перенесших лучевое лечение по радикальной программе.

Цель исследования — изучить современные особенности выполнения хирургического компонента в составе комбинированного и комплексного лечения рака гортани в зависимости от распространенности опухолевого процесса, наличия или отсутствия регионарных метастазов, предшествующего противоопухолевого или лучевого лечения и наличия сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь).

Материалы и методы исследования

Изучению подвергнуты результаты наблюдения над 100 больными с распространенными формами рака гортани — T3-4N0-2M0 и 30 больными с рецидивом рака гортани, лечившимися в отделении с 1995 по 2000 гг. Распределение пациентов по системе TNM представлено в табл. 1.

Из 130 больных 12 страдали сахарным диабетом (инсулинозависимые), 40 пациентов — гипертонической болезнью. Для достижения цели нами использованы современные диагностические технологии исследования гортани (рентгенокомпьютерная томография (РКТ), магниторезонансная томография (МРТ), фиброларингоскопия), что дало возможность более детально определить зоны опухолевого поражения. Проводилось ультразвуковое исследование мягких тканей шеи для диагностики регионарного метастазирования.

На магниторезонансном томографе “Magnetom Vision Plus” (индукция 1,5 Т) и РКТ “Simens sonaline” изучали зону опухолевого поражения. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате “Simens sonaline”. Фиброларингоскопия проводилась диагностическим назофаринголарингоскопом “Olympus”. На рис. 1–4 показана раковая опухоль IV стадии правой половины гортани.

Включенные в исследование 130 больных были в возрасте от 45 до 75 лет, мужского пола. Пациенты были разделены на 3 группы: I группа с формой рака гортани T3-4N1-2M0 (n=50); II группа — с формой T3-4N0M0 (n=50); III группа — с рецидивом в область гортани (n=30).

Таблица 1

Распределение пациентов по системе TNM

TNM	Кол-во больных, абс.	%	Пол	Возраст, лет	Гистологическая структура опухоли
T3-4N1-2M0	50	50,0	муж.	45–75	Умеренно-дифференцированный рак со склонностью к ороговению
T3-4N0M0	50	50,0	муж.	45–75	Умеренно-дифференцированный рак без ороговения
Рецидив в область гортани	30	100,0	муж.	55–70	Умеренно-дифференцированный рак без ороговения

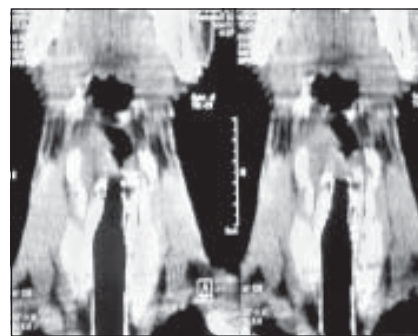


Рис. 1. Магниторезонансная томограмма гортани



Рис. 2. Рентгенокомпьютерная томограмма гортани

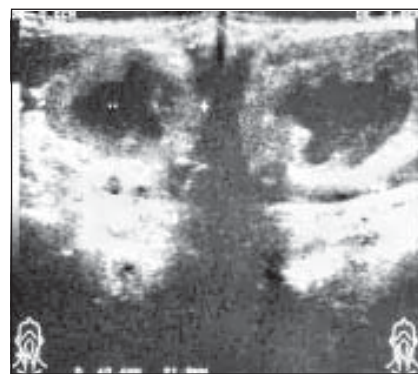


Рис. 3. Ультразвуковое исследование шеи (эхограмма)

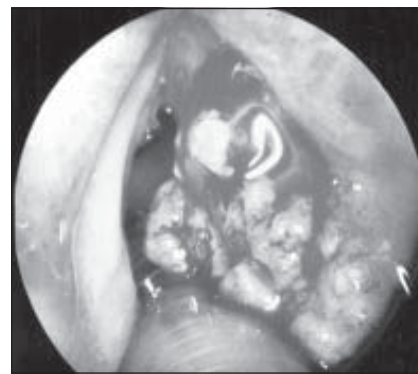


Рис. 4. Фиброларингоскопия гортани

Опухоль поражала все три отдела гортани, имелся переход на противоположную сторону, визуально определить первично исходную локализацию опухолевого поражения не представлялось возможным. Жалобы больных на охриплость в начале заболевания свидетельствовали о первичном поражении срединного отдела гортани. Лучевая диагностика подтвердила распространенность опухолевого процесса с эндофитными и смешанными формами роста. Регионарное метастазирование выявлено у 50 первичных больных в результате ультразвукового исследования шеи. У пациентов с рецидивом опухоли в гортань, как правило, были поражены срединный и вестибулярный отделы. Лучевые методы диагностики у этих больных были неинформативны, поэтому всем пациентам проводилась фиброларингоскопия. Во всех случаях гортань на стороне поражения была фиксирована, у основной массы больных отмечен стеноз гортани I–II степени, как правило, наблюдались явления хондроперихондрита гортани. Во всех группах локализация процесса была подтверждена при исследовании макропрепарата. Гистологическая структура опухоли в большинстве случаев — умеренно-дифференцированная форма с орогованием или склонностью к орогованию.

В своей клинической практике мы использовали предложение Н. А. Карпова (1959) по проведению различных вариантов расширенных ларингэктомий.

С учетом локализации первичной и рецидивной опухоли, направления распространения рака на соседние органы, мы несколько расширили вариант ларингэктомий. За основу брался принцип Н. А. Карпова, но при этом в удаляемый блок включали долю и перешеек щитовидной железы, прово-

дили профилактическую футлярно-фасциальную лимфоденэктомию (ФФЛ) на стороне поражения гортани у больных с T4N0M0:

— верхний вариант — ларингэктомия + резекция корня языка + резекция перешейка с долей щитовидной железы на стороне поражения + ФФЛ;

— передний вариант — ларингэктомия с включением перешейка щитовидной железы, наружных мышц гортани и доли щитовидной железы на стороне поражения;

— нижний вариант — ларингэктомия + резекция шейного отдела трахеи (3–4 кольца) и доли с перешейком щитовидной железы на стороне поражения;

— боковой вариант — удаляли вместе с гортанью часть гортаноглотки, перешеек и долю щитовидной железы + ФФЛ на стороне поражения;

— задний вариант — ларингэктомия с резекцией нижнего отдела глотки, шейного отдела пищевода + резекция перешейка и доли щитовидной железы + ФФЛ на стороне поражения;

— комбинация двух-трех и более вариантов + ФФЛ на стороне поражения.

Особенность используемых вариантов заключается в расширении объема операции практически во всех направлениях от первичного очага и включении профилактической ФФЛ у больных с T4N0M0, которые способствуют максимально радикальному удалению пораженных тканей, что увеличивает безрецидивный период.

Такую радикальную комбинацию вариантов произвели у 50 больных раком гортани T4N0M0, но с явлениями хондроперихондрита, и у 30 больных с рецидивом рака гортани.

Наличие микрометастазов в щитовидной железе подтверждено патогистологическим исследованием у 13 из 30 больных, перенесших расширенные

хирургические вмешательства, что дает нам право включать в удаляемый блок долю и перешеек щитовидной железы.

Группе больных с T3-4N1-2M0 (n=50) с ограниченно подвижными регионарными метастазами, интимно спаянными с внутренней яремной веной, производились одномоментно расширенная ларингэктомия и операция Крайля в классическом варианте.

Больные получали терапию сопутствующей патологии и лекарственную терапию сопровождения послеоперационного периода — внутривенное введение церулоплазмина по 0,2 г на 400,0 мл физиологического раствора в течение недели. Церулоплазмин — сложный полифункциональный белок α_2 -глобулиновой фракции сыворотки крови, который принадлежит к классу медьсодержащих оксидаз, обладает активностью ферроксидазы, аминоксидазы и частично супероксиддисмутазы, оказывает детоксикационное, иммунологическое действие, а также является репаратом тканей и препаратом, стимулирующим гемопоез [3]. Механизм антигипоксического действия церулоплазмина обусловлен его специфическим влиянием на энергетический обмен [4]. Являясь основным антиоксидантом плазмы крови, церулоплазмин способен ингибировать процессы ферментативного и неферментативного ПОЛ за счет нейтрализации перекисных радикалов и активации супероксиддисмутазы и других ферментов антиокислительной системы. В качестве терапии сопровождения больные с сахарным диабетом получали эрбисол по 2 мл в течение 3 нед (эрбисол — комплекс небелковых низкомолекулярных органических соединений, негормонального происхождения; содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды и аминокислоты; являясь иммуномодулято-

ром, репаратом и гепатопротектором, он положительно влияет на течение лечения лоронкологических больных). Послеоперационный период протекал без осложнений. Обе группы первичных больных в послеоперационном периоде получили с профилактической целью дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) на зоны регионарного метастазирования дозой до 50 Гр.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения оценивали в процессе динамического наблюдения (табл. 2). Из нее видно, что продолжительность безрецидивного периода увеличилась в среднем на 5 лет у больных с Т3-4N0M0, у которых применялся комбинированный способ лечения: ларингэктомия + ФФЛ на стороне поражения + ДТГТ + терапия сопровождения.

В группе больных с регионарными метастазами, несмотря на применение комбинированного способа лечения (расширенная экстирпация гортани + операция Крайля + терапия сопровождения), длительность безрецидивного периода составила в среднем 21 мес. Очевидно, это связано с агрессивностью опухолевого процесса и декомпенсацией защитных механизмов организма. Для такой распространенности ракового процесса у больных с Т3-4N1-2M0 характерно нарушение границ анатомической зональности, наличие хронической интоксика-

ции организма и лимфостаз различного генеза. В этом случае нарушаются механизмы, сдерживающие активность неопластического процесса за счет увеличения массы агрессивных окислительных агентов в организме. Проводимая лекарственная терапия сопровождения комбинированного способа в послеоперационном периоде была непродолжительной и, очевидно, не смогла нейтрализовать массу реакционноспособных радикалов, способствующих рецидивированию заболевания.

Выводы

1. Комбинированное хирургическое лечение с профилактической ФФЛ у больных с Т3-4N0M0 + терапия сопровождения увеличили длительность безрецидивного периода более чем на 5 лет.

2. У больных с Т3-4N1-2M0 и рецидивом рака гортани, у которых применялась комбинированная ларингэктомия + операция Крайля + терапия сопровождения, безрецидивный период составил до 2 лет.

3. Наличие регионарного метастазирования или рецидива опухоли подтверждает высокую агрессивность неопластического процесса в организме, в связи с чем лекарственная терапия нейтрализации агрессивных элементов должна быть продолжительной.

4. Для нейтрализации агрессивных элементов неопластического процесса лекарственную терапию целесообразно проводить с профилак-

тической целью в течение 2 лет после радикального лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абызов Р. А.* Лоронкология. — СПб.: Диалог, 2004. — 255 с.

2. *Акопян Р. Г., Романова Т. П.* Метастазирование рака гортани после резекции гортани // *Вестн. оториноларингологии.* — 1991. — № 3. — С. 52-54.

3. *Алексеева Н. М.* Изменение активности церулоплазмينا в сыворотке крови под воздействием различных факторов // *Гигиена и санитария.* — 1991. — № 8. — С. 70-71.

4. *Гешелин С. А.* TNM-классификация злокачественных опухолей и комплексное лечение онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1996. — 184 с.

5. *Горская З. Ф.* Хирургическое лечение остаточной и рецидивной опухоли гортани после лучевой терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14/ВОНЦ. — М., 1990. — 25 с.

6. *Доненко В. Ф., Мороз Л. В.* Феномен стабильности роста опухоли в организме хозяина. Новый подход к концепции роста и лечения опухоли // *Вестн. Рос. АМН.* — 1995. — № 4. — С. 14-16.

7. *Заболотный Д. И., Евчев Ф. Д.* Влияние церулоплазмينا на течение лечения и длительность безрецидивного периода у больных с рецидивом рака гортани // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней.* — 2005. — № 3. — С. 50-54.

8. *Лукач Э. В.* Проблемы и перспективы современной лор-онкологии в Украине // *Онкология.* — 2000. — Т. 2, № 1-2. — С. 51-53.

9. *Тымчук С. Н.* Реконструктивно-восстановительная хирургия рака гортани. — Харьков: Основа, 1997. — 240 с.

10. *Direct evidence of ceruloplasmin antioxidant properties / R. I. Atanasi, D. Stea, M. A. Mateescu et al. // Mol. Cell Bioch.* — 1998. — Vol. 189. — P. 127-135.

11. *Antioxidant and immunomodulating action of ceruloplasmin under experimental influenza infection and chronic irradiation effect / N. K. Berdinskich, Z. D. Savtsova, O. L. Sanina et al. // Pharmacol. Reviews and Communications.* — 1997. — № 9. — P. 217-222.

Таблица 2

Влияние комбинированного хирургического вмешательства у больных раком гортани на длительность безрецидивного периода

Стадия заболевания, группа	Расширенная экстирпация		Результаты
	1-й вариант + ФФЛ	2-й вариант + операция Крайля	
Т3-4N1-2M0, I группа		n=50	21
Т3-4N0M0, II группа	n=50		60
Рецидив в область гортани, III группа	n=30		27

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ

По данным канцеррегистра Украины, уровень заболеваемости раком гортани остается высоким. Число рецидивов рака гортани увеличивается, выживаемость больных низкая. Отмечено, что использование современных диагностических исследований позволяет детально определить зоны опухолевого поражения и адекватно провести хирургическое лечение. Наблюдения над 130 больными раком гортани показали, что длительность безрецидивного периода зависит от стадии заболевания, объема хирургического вмешательства и продолжительности лекарственной терапии.

Ключевые слова: рак гортани, комбинированное лечение, лекарственное сопровождение.

PECULIARITIES OF SURGICAL TREATMENT OF EXTENSIVE CANCER OF THE LARYNX

According to information of Ukrainian cancer register, the morbidity level of cancer of the larynx is still on the high level. The number of recurrences of larynx cancer is increasing and the probability of patients' survival is low. The author notes that the usage of modern diagnostic researches allows to determine in detail zones of tumorous affection and to use a proper surgical treatment. Observing 130 of patients showed that the duration of recurrence-free period depends on the stage of the disease, the size of surgical operation and the length of the medication.

Key words: cancer of the larynx, combined therapy, medication.

УДК 616.97-022.7:579.882.11:612.015.14:612.112.94

Г. К. Кондакова, канд. біол. наук

ПЕРОКСИДНА ОКСИДАЦІЯ ЛІПІДІВ І ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНОМУ ХЛАМІДІОЗІ

Інститут дерматології та венерології АМН України, Харків

Актуальність вивчення урогенітального хламідіозу зумовлена значною поширеністю інфекції, невизначеністю багатьох патогенетичних аспектів. Встановлено загально-визнані особливості цієї інфекції: складність клінічної та лабораторної діагностики, схильність до латентного, суб'єктивно-асимптомного перебігу, значна етіологічна значущість у розвитку запальних захворювань сечостатевої системи, порушень репродуктивної системи, неонатальної та перинатальної патології, екстрагенітальних ускладнень. Вважається, що провідна роль у патогенезі хламідійної інфекції належить імунопатологічним механізмам [1; 2].

Останніми роками виник інтерес до вивчення стану мембран імунокомпетентних клітин при захворюваннях,

пов'язаних зі змінами імунних реакцій. Деякі автори вказують на можливий зв'язок між функціональною недостатністю імунної системи й особливостями структури лімфоцитів [3; 4].

Сьогодні в науковій літературі досить повно висвітлено загальнобіологічні закономірності розвитку вільнорадикального та, зокрема, перекисного окиснення ліпідів, а також їхню роль у розвитку патологічних процесів. Пероксидна окисація ліпідів (ПОЛ) розглядається як ланцюговий екзотермічний хімічний процес окиснювальної модифікації нейтральних ліпідів і фосфоліпідів, а також білків. Розвиток ПОЛ каталізується активними формами кисню — супероксидним (O_2^-) та гідроксильним (HO_2) радикалами, синглетним киснем, пероксидами. Внаслідок посилення чи ослаб-

лення ПОЛ змінюється склад клітинних мембран, їхня структурна організація та функціональна активність клітини [5]. Але роль цього патобіохімічного механізму в функціональних змінах імунокомпетентних клітин при урогенітальному хламідіозі до сьогодні залишається невивченою.

Об'єктом дослідження було вибрано лімфоцити як основні клітини адаптивного імунітету. Стан внутрішньоклітинного та мембранного метаболізму лімфоцитів впливає на їхні функціональні можливості та характеризує реакцію імунної системи на інфекцію, що має значення у розвитку захворювань.

Мета роботи — вивчення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків мембран лімфоцитів та їх АТФазної актив-

ності при урогенітальному хламідіозі.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено групу хворих на урогенітальний хламідіоз (20 осіб) та групу практично здорових донорів (22 особи). Для підтвердження діагнозу використовували мікробіологічні, імунологічні та серологічні методи дослідження.

Лімфоцити одержували методом розподілу на градієнті щільності фікол — верографін. Параметри перекисного окиснення ліпідів — вміст дієнових (ДК), трієнових (ТК), оксодієнових (ОДК) кон'югатів — визначали спектрофотометрично [6]; кількість вторинних продуктів, що реагують із тіобарбітуровою кислотою, визначали за рівнем малонового діальдегіду (МДА) [3]; оцінку окисної модифікації білків мембран лімфоцитів проводили за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразоном [7]. Вміст білка в пробі визначали за методом Лоурі. Визначення активності Са- та Na/К-АТФази

в лімфоцитах проводили за оцінкою рівня фосфору неорганічного [8].

Статистичну обробку проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведено дані, що ілюструють наявність істотних відмінностей перебігу реакцій утворення кон'югованих ненасичених похідних жирних кислот у лімфоцитах хворих на урогенітальний хламідіоз. Показано, що у цих хворих спостерігається підвищення первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Співвідношення ДК/ТК і ДК/ОТК у лімфоцитах хворих значно вище, ніж у групі порівняння — $2,61 \pm 0,14$ та $3,52 \pm 0,32$ (відповідно $2,14 \pm 0,04$ та $3,08 \pm 0,25$; $P < 0,05$ у нормі), що вказує на ступінь окиснення жирних кислот і свідчить про активацію процесів пероксидації ненасичених ліпідів мембран лімфоцитів. Коефіцієнт співвідношення МДА/ДК у мембранах лімфоцитів у хворих знижений

на 35 %, що може свідчити про зрив компенсаторно-адапційних механізмів на клітинно-молекулярному рівні при хламідіозі [9].

Було виявлено статистичну різницю між відносним вмістом динітрофенілгідразинів (ДНФГ) у лізаті лімфоцитів у нормі та при урогенітальному хламідіозі (табл. 2). Відмічено збільшення рівня альдегідо- та кетоніпохідних нейтрального (370 нм) і основного характеру (430 нм). При проведенні розрахунку абсолютного вмісту ДНФГ (з урахування вмісту білка в лізаті клітин) виявлено вірогідне збільшення рівня нейтральних альдегідо- та кетоніпохідних ДНФГ.

Ціла низка важливих фізіологічних процесів у клітині залежить від стану мембрани та пов'язана з функціонуванням специфічних каналів і пор. Серед них найважливішими ферментативними системами є АТФази комплекси — у плазматичній мембрані це Са- та Na/К-АТФаза. Тому для оцінки функціонального стану плазматичних мембран лімфоцитів нами було проведено

Таблиця 1

Вміст продуктів окиснювальної трансформації поліненасичених жирних кислот у лімфоцитах периферичної крові у хворих на урогенітальний хламідіоз

Обстежені групи	ДК	ТК	ОДК	МДА, нмоль/2·10 ⁶ кл.
Практично здорові донори	n=10 0,990±0,036	n=10 0,465±0,023	n=10 0,356±0,019	n=22 1,58±0,03
Пацієнти з урогенітальним хламідіозом	n=12 1,81±0,13 P<0,001	n=12 0,745±0,045 P<0,05	n=12 0,565±0,019 P<0,05	n=20 1,88±0,06 P<0,05
Відносно групи порівняння, %	+82,3	+60,2	+58,7	+18,9

Примітка. Вміст ДК, ТК та ОДК у відносних одиницях екстинції на 1 млн клітин. У табл. 1–3 Р дано відносно групи практично здорових донорів.

Таблиця 2

Окисна модифікація білків мембран лімфоцитів периферичної крові у хворих на урогенітальний хламідіоз

Обстежені групи	370 нм		430 нм	
	відносний вміст ДНФГ, ум. од./мл	абсолютний вміст ДНФГ, ум. од./мг білка	відносний вміст ДНФГ, ум. од./мл	абсолютний вміст ДНФГ, ум. од./мг білка
Практично здорові донори, n=22	3,46±0,23	1,76±0,29	2,40±0,19	1,66±0,30
Хворі на урогенітальний хламідіоз, n=20	4,90±0,24 P<0,05	2,28±0,16 P<0,05	3,89±0,23 P<0,05	1,62±0,11

**АТФаза активність лімфоцитів периферичної крові
у хворих на уrogenітальний хламідіоз, мкмоль Р_n/(10⁶ клітин·хв)**

Обстежені групи	Активність Са ²⁺ -АТФази	Активність Na ⁺ -К ⁺ -АТФази
Практично здорові донори, n=14	59,62±2,14	31,68±1,88
Хворі на уrogenітальний хламідіоз, n=18	76,18±2,29 P<0,001	28,76±0,75

дослідження активності цих ферментативних комплексів.

У хворих на уrogenітальний хламідіоз спостерігається підвищення активності Са-АТФази у лімфоцитах периферичної крові. Активність Na, К-АТФази у лімфоцитах хворих залишається на рівні контрольних значень (табл. 3).

Ушкодження ліпідного матриксу біомембран за рахунок утворення перекисних молекулярних продуктів поліненасичених ацилів, яке супроводжується окисною модифікацією білків та порушенням біофізичних властивостей мембранних білків, у свою чергу, може призводити до глибоких змін іонтранспортуючих властивостей мембран і викликати порушення роботи транспортних АТФаз [5; 6]. Було доведено, що у хворих на ускладнені форми уrogenітального хламідіозу спостерігається зниження рівня кальцію у лімфоцитах [10]. Можливо, що саме внаслідок підвищеної активності Са²⁺-АТФази у лімфоцитах у хворих на хламідіоз виникає зниження вмісту кальцію в мононуклеарних клітинах, що може впливати на імунологічні процеси і динаміку суглобних уражень при таких ускладнених формах хламідіозу, як хвороба Рейтера [10].

Узагальнюючи одержані дані, можна припустити, що порушення структурно-функціонального стану лімфоцитів — один з основних механізмів розвитку патологічних процесів при хламідійній інфекції. Але однозначно інтерпретувати ці дані неможливо, оскільки мононуклеарні клітини являють собою не тільки ключо-

ву ланку в реалізації протибактеріального імунітету, а й безпосередньо взаємодіють із хламідіями [1; 2]. Тому розвиток хронічної уrogenітальної хламідійної інфекції припускає участь мононуклеарів, з одного боку, як фактора, що лімітує «бактеріальну агресію», а з іншого — як фактора, який бере участь у реалізації інфекційного процесу.

Висновки

Отже, активація процесів перекисного окиснення ліпідів і білків при уrogenітальному хламідіозі спричинює дестабілізацію плазматичних мембран лімфоцитів периферичної крові та впливає на їх функціональний стан. Порушення структурно-функціонального стану лімфоцитів може бути одним з основних механізмів розвитку патологічних процесів при хламідійній інфекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мавров И. И. Современное состояние проблемы хламидийной инфекции // *Международ. мед. журнал.* — 2000. — Т. 6, № 3. — С. 101-105.
2. Мавров И. И. Актуальные медицинские социальные проблемы хламидийной инфекции // *Журн. дерматологии и венерологии.* — 2001. — № 1. — С. 37-41.
3. Извекова В. А. Липиды мембран и функция иммунокомпетентных клеток в норме и патологии // *Успехи совр. биологии.* — 1991. — Т. 4, № 3. — С. 577-590.
4. Пастушенко В. Л., Митин Ю. А., Каликанов С. А. Функциональное состояние иммунной системы и перекисное окисление липидов в лимфо-

цитах при ВИЧ-инфекции // *Иммунология.* — 1993. — С. 10-11.

5. Каримов И. З. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов в развитии метаболической интоксикации при патологии // *Лабор. диагностика.* — 2005. — № 1 (31). — С. 7-13.

6. Изучение состояния антиоксидантного гомеостаза в плазме крови и лимфоцитах больных гипертонической болезнью / А. В. Паранич, С. Н. Лад, Н. А. Фролова и др. // *Биол. вестник.* — 2000. — Т. 4, № 1-2. — С. 24-27.

7. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е. Е. Дубинина, М. Г. Морозова, Н. В. Леонова и др. // *Вопр. мед. химии.* — 2000. — Т. 45, № 4. — С. 398-409.

8. Петруняк В. В. Изучение проницаемости для ⁴⁵Са и активности Са-АТФази мембран эритроцитов // *Там же.* — 1989. — № 6. — С. 59-62.

9. Свободнорадикальное окисление липидов, антиоксидантная система у больных остеомиелофиброзом / М. Ю. Аношина, Н. Н. Третяк, М. В. Ягвдик и др. // *Лабор. диагностика.* — 2003. — № 3. — С. 27-32.

10. Дубенский В. В. Болезнь Рейтера (обзор литературы) // *Рос. журн. кожн. и венер. болезней.* — 1999. — № 5. — С. 26-29.

ПЕРОКСИДНА ОКСИДАЦІЯ ЛІПІДІВ І ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНОМУ ХЛАМІДІОЗІ

У суспензії лімфоцитів хворих на урогенітальний хламідіоз і практично здорових донорів визначали рівень продуктів ПОЛ та ступінь окисної модифікації білків. Також оцінювали Na/K- і Ca-АТФазну активність. Доведено, що в мембранах лімфоцитів хворих на хламідіоз спостерігається підвищений рівень як продуктів ліпопероксидації поліненасичених жирних кислот, так і модифікованих білків. Відмічається активація роботи Ca-АТФази. Припускається, що ці зміни можуть викликати збій в імунній системі хворих на урогенітальний хламідіоз та призвести до хронізації патологічного процесу.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, лімфоцити, продукти ПОЛ, окисна модифікація білків, транспортні АТФази.

PEROXIDATION OF LIPIDS AND OXIDATIVE MODIFICATION OF LYMPHOCYTES MEMBRANES PROTEINS AT UROGENITAL CHLAMYDIOSIS

In lymphocytes suspension of patients suffering from urogenital chlamydia and practically healthy donors defined the level of LPO products and the degree of oxidative modification of proteins were defined. Na/K-and Ca-ATP activity were also estimated. It is shown, that in lymphocytes membranes of the patients with chlamydia the elevated level of both products of lipoperoxidation of PUFA and the modified proteins. Activation of Ca-ATP is noted. It is assumed that these changes can cause disorder in the immune system of the patients with urogenital chlamydia and lead to chronization of the pathological process.

Key words: urogenital clamydiosis, lymphocytes, LPO products, transport ATP-asis, oxidative modification of proteins.

УДК 616.71+641.004.02.35:635.655:577.169+616.71-007.234

А. П. Левицький, *чл.-кор. УААН, д-р біол. наук, проф.*,

О. А. Макаренко, *канд. біол. наук,*

І. В. Ходаков,

Ю. В. Зеленина

ОСТЕОТРОПНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСО НА МОДЕЛІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Остеопороз широко розповсюджений серед населення і має високу соціальну значущість, оскільки призводить до тяжких наслідків і потребує значних економічних витрат на лікування і реабілітацію хворих [1; 2]. Серйозною медичною проблемою є також вторинний остеопороз, що виникає при тривалому прийомі кортикостероїдів, роль яких у лікуванні різних захворювань постійно зростає. Для профілактики і лікування стероїдного остеопорозу призначають препарати кальцію, вітаміну D3, бісфосфонати [3]. Проведено окремі дослідження з впливу адаптогенів рослинного походження, зокрема екстракту елеутерококу, на розвиток глюкокортикоїдного

остеопорозу в експерименті [4; 5]. Раніше нами показано досить високу профілактичну і лікувальну дію препарату ЕКСО на аліментарній, постменопаузальній, гіпоестрогенній моделях остеопорозу, а також при відтворенні експериментальних пародонтитів і карієсу зубів [6]. У наших дослідженнях доведено, що остеопротекторна дія ЕКСО пов'язана з наявністю в його складі ізофлавононів [7]. Крім остеопротекторних властивостей, ЕКСО виявляє й адаптогенну дію, ефективно підвищуючи неспецифічну резистентність організму на фоні розвитку патологічних станів.

Вищевикладене дозволило сформулювати мету даної роботи — вивчити остеопротек-

торну дію ЕКСО на моделі глюкокортикоїдного остеопорозу в шурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на самцях білих шурів віком 2 міс, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин розділили на три групи, по 10 особин у кожній. Перша група — інтактні тварини. Щури другої групи одержували водний розчин преднізолону добовою дозою 5 мг/кг (модель остеопорозу) [4]. Третя група на фоні моделювання остеопорозу одержувала препарат ЕКСО добовою дозою 500 мг/кг. Тривалість експерименту — 35 діб, у ході якого кожні 7 днів шурів зважували.

Дослідження стану кісткової системи щурів після закінчення експерименту проводили на вологій стегновій кістці. Спочатку визначали масу й об'єм цілої стегнової кістки [8], потім — відділеного дистального епіфіза, далі — виділеної трубчастої частини діафіза. Використовуючи отримані значення, визначали величини щільності зазначених об'єктів. У кожному фрагменті діафіза на поперечному зрізі, зробленому скальпелем при відсіканні трубки діафіза в місці закінчення третього вертлюга, під бінокулярною лупою при збільшенні $\times 9$ вимірювали діаметр (D) трубки і товщину двох протилежних ділянок стінки діафізарної трубки (d_1 і d_2). Відносну товщину стінки діафіза (I_d) розраховували за формулою:

$$I_d = \frac{d_1 + d_2}{D}$$

З іншої стегнової кістки щурів готували гомогенати для дослідження активності ферментів: лужної та кислої фосфатази [9], еластази [10], катепсина [11] і загальної протеолітичної активності [12]. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз зміни маси щурів під час експерименту довів, що середня маса тварин, які одержували з питною водою преднізолон, була за величиною нижче середньої маси щурів інтактної групи. Починаючи з 28-го дня ця відмінність стає вірогідною ($P < 0,05$) (рисунок). Середні маси щурів 1-ї і 3-ї груп вірогідно не розрізнялися протягом усього експерименту. Починаючи з 21-го дня і до кінця експерименту маса щурів 3-ї групи була вірогідно вищою, ніж у 2-й групі (див. рисунок). Відповідно середній приріст маси тіла був найменшим у 2-й групі, що одержувала преднізолон, і найбільшим — у групі, що одержувала ЕКСО на фоні преднізолону. Слід зазначити, що всі показники середнього приросту маси тіла щурів різних груп вірогідно відрізнялися між собою, що свідчить про значну чутливість цього показника порівняно з середньою масою тіла.

Проведені дослідження довели, що тривале введення преднізолону істотно гальмує приріст маси молодих щурів, а одночасне застосування ЕКСО ефективно запобігає зниженню приросту маси, індукованому

преднізолоном. При цьому приріст маси тіла щурів, які одержували ЕКСО протягом 35 днів, вірогідно перевищував цей показник у інтактних тварин (див. рисунок).

Для дослідження стану кісткової системи аналізували такі показники: щільність цілої стегнової кістки; щільність стегнової кістки, позбавленої дистального епіфіза; щільність відділеного дистального епіфіза; щільність стінки діафіза; співвідношення об'ємів дистального епіфіза і цілої стегнової кістки (відносний об'єм епіфіза); відносну товщину стінки діафіза.

Аналіз кісток інтактної групи тварин показав, що серед досліджуваних об'єктів, які мають замкнутий об'єм, найбільшу щільність має кістка, позбавлена дистального епіфіза. Меншу щільність має ціла стегнова кістка і найменшу — епіфіз (табл. 1). Щільність згаданих об'єктів відповідає їхньому ступеню мінералізації.

Досліджуючи вплив преднізолону на фізичні характеристики кісток, припускали, що найбільші зміни, спричинені посиленням резорбції, повинні відбуватися в ділянках кістки, які мають найбільш мінералізовану тканину. Очікувалося найбільше зменшення щільності саме таких ділянок. Аналіз кісток тварин 2-ї групи показав, що в об'єктів із замкнутим об'ємом щільність була нижче контрольних показників: щільність епіфіза — нижче на 1,05 %, цілої стегнової кістки — на 2,32 %. Найбільша відмінність — 2,67 % у бік зниження — відзначена для найбільш щільної частини стегнової кістки, позбавленої діафіза. Щільність цього об'єкта вірогідно відрізнялася від показника інтактної групи ($P < 0,05$) (див. табл. 1).

Товщина стінки діафіза в 2-й групі з моделюванням остеопорозу мала тенденцію до зниження. Щільність стінки діафіза в цій групі трохи збільши-

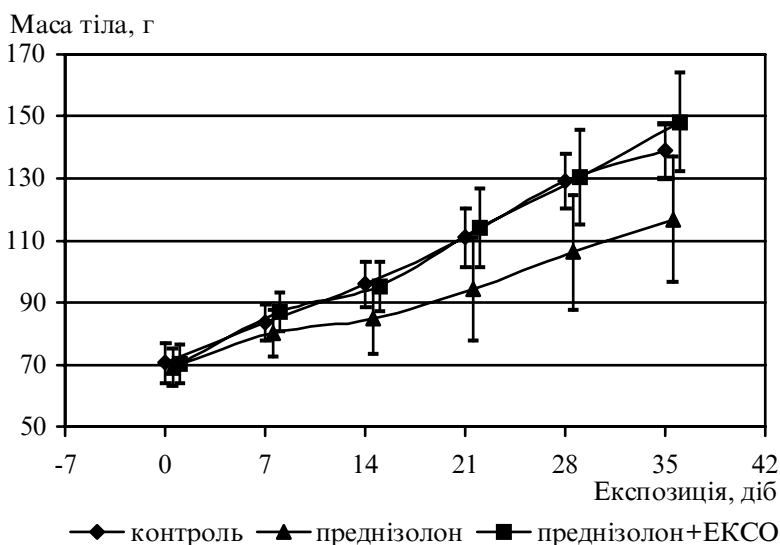


Рисунок. Зміна середньої маси щурів у експерименті

Вплив преднізолону і поєднаного введення преднізолону та ЕКСО на показники стану стегнової кістки у самців білих щурів віком 3 міс, г/см³

Показник	Групи тварин		
	Стандартна дієта	Преднізолон	Преднізолон +ЕКСО
Щільність цілої стегнової кістки	$(1,380 \pm 1,096) \cdot 10^{-2}$	$(1,348 \pm 1,141) \cdot 10^{-2}$	$(1,385 \pm 7,660) \cdot 10^{-3}$ $P_2 < 0,05$
Щільність стегнової кістки без дистального епіфіза	$(1,423 \pm 1,305) \cdot 10^{-2}$	$(1,385 \pm 1,067) \cdot 10^{-2}$ $P_1 < 0,05$	$(1,413 \pm 9,250) \cdot 10^{-3}$
Щільність дистального епіфіза	$(1,242 \pm 8,209) \cdot 10^{-3}$	$(1,229 \pm 1,418) \cdot 10^{-2}$	$(1,298 \pm 7,309) \cdot 10^{-3}$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Щільність стінки діафіза стегнової кістки	$(1,988 \pm 1,726) \cdot 10^{-2}$	$(2,024 \pm 2,966) \cdot 10^{-2}$	$(1,931 \pm 2,262) \cdot 10^{-2}$ $P_2 < 0,05$
Відносний об'єм дистального епіфіза	$(0,241 \pm 6,621) \cdot 10^{-3}$	$(0,240 \pm 1,154) \cdot 10^{-2}$	$(0,244 \pm 4,679) \cdot 10^{-3}$
Відносна товщина стінки діафіза	$(0,324 \pm 1,240) \cdot 10^{-2}$	$(0,298 \pm 1,311) \cdot 10^{-2}$	$(0,327 \pm 1,164) \cdot 10^{-2}$

Примітка. У табл. 1, 2: P_1 — вірогідність відмінності від показника контрольної групи; P_2 — вірогідність відмінності від показника групи з введенням преднізолону.

лася порівняно з контрольним значенням.

Введення ЕКСО в організм щурів сприяло збереженню величини щільності цілої стегнової кістки на рівні показників інтактної групи і вірогідному підвищенню ($P < 0,05$) порівняно зі щільністю кісток у групі, в якій моделювали остеопороз. Щільність стегнової кістки, позбавленої діафіза, у 3-й групі, що одержувала ЕКСО, не відрізнялася вірогідно від контрольних значень і показників у групі з остеопорозом. Щільність дистального епіфіза під дією ЕКСО вірогідно перевищила і контрольний показник, і щільність епіфіза в групі з остеопорозом на найвищому рівні значущості ($P < 0,001$). Щільність стінки діафіза в 3-й групі, що одержувала ЕКСО, виявилася вірогідно нижчою, ніж

у 2-й групі. Відносний об'єм діафіза і відносна товщина стінки діафіза мали тенденцію до збільшення в групі, що одержувала ЕКСО на фоні введення преднізолону.

У табл. 2 подано результати дослідження активності ферментів мінерального і білкового обміну в гомогенатах стегнової кістки. Тривале введення щурам преднізолону не чинить істотного впливу на активність кісткової кислоти фосфатази (КФ). Не змінюється активність цього ферменту й у кістковій тканині щурів 3-ї групи, які одержували на фоні преднізолону ЕКСО. Активність же лужної фосфатази (ЛФ) у кістковій тканині щурів вірогідно зросла під впливом преднізолону ($P < 0,05$). Виявлений факт можна пояснити компенсаторною реак-

цією остеобластів на резорбтивну дію преднізолону. Крім того, підвищена активність ЛФ може бути наслідком зниження активності кісткових протеаз, одна з яких може розщеплювати ЛФ. Одночасне введення щурам преднізолону й ЕКСО сприяє збереженню активності кісткової ЛФ на рівні, що відповідає показнику в інтактних тварин ($P > 0,05$). Тривале надходження в організм щурів преднізолону впливає і на протеолітичні ферменти кісткової тканини. Так, активність еластази зростає більш ніж удвічі, загальна протеолітична активність (ЗПА) знижується в 1,5 разу, а активність катепсинів не змінюється. При цьому ЕКСО запобігає лише зниженню ЗПА в кістковій тканині і не змінює підвищений рівень еластази. За-

Таблиця 2

Вплив преднізолону та ЕКСО на біохімічні показники у гомогенатах стегнової кістки

Активність ферментів	Групи		
	Інтактна	Преднізолон	Преднізолон+ЕКСО
Кисла фосфатаза, нкат/г	$37,7 \pm 4,2$	$36,5 \pm 3,8$	$40,2 \pm 5,1$
Лужна фосфатаза, нкат/г	$203,7 \pm 19,4$	$297,5 \pm 31,4$ $P_1 < 0,05$	$185,5 \pm 20,7$ $P_2 < 0,01$
Еластаза, нкат/г	$3,58 \pm 0,29$	$7,24 \pm 0,85$ $P_1 < 0,001$	$6,81 \pm 0,74$ $P_1 < 0,001$
Катепсини, нкат/кг	$135,2 \pm 15,0$	$146,1 \pm 12,7$	$160,2 \pm 11,9$
Загальна протеолітична активність, нкат/кг	$218,6 \pm 17,9$	$143,7 \pm 15,1$ $P_1 < 0,001$	$196,2 \pm 18,3$ $P_2 < 0,05$

реєстровані зміни стану протеолізу кісткової тканини під впливом преднізолону можна пояснити зрушенням процесу ремоделювання у бік резорбції. Раніше нами доведено, що про посилення резорбції свідчить підвищення активності еластази з одночасним зниженням ЗПА в кістковій тканині [14]. ЕКСО ефективно запобігає негативному зниженню ЗПА, індукованому преднізолоном, і не впливає на еластазу.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили негативну дію глюкокортикоїдів на метаболізм і фізичні показники кісткової тканини. Зниження щільності стегнових кісток відбувається внаслідок підвищення активності еластази й одночасного зменшення ЗПА в кістковій тканині. При цьому порушується формування білкової матриці кісткової тканини, через що знижується і кількість гідроксиапатиту, що осаджується на ній. Водночас ЕКСО ефективно запобігає резорбтивному впливу преднізолону, що доводять фізичні параметри цілої кістки і її частин, а також біохімічні дослідження.

Необхідно підкреслити, що препарат ЕКСО, за результатами проведеного дослідження, є не тільки ефективним остеопротектором на фоні глюкокортикоїдної терапії, а й додатковим остеостимулятором, про що свідчать поліпшені фізичні параметри кістки у щурів, які одержували ЕКСО, порівняно з інтактними тваринами. Як видно, ЕКСО стимулює діяльність кісткових клітин, які утворюють колаген (остеобластів і хондроцитів), що забезпечили приріст кісткової тканини; це приводить поряд зі збільшенням товщини стінки діафіза до вірогідного зниження щільності стінки діафіза.

Висновки

1. Преднізолон гальмує приріст маси молодих тварин (або тих, що ростуть), чому можна запобігти одночасним застосуванням препарату ЕКСО.

2. Введення щурам преднізолону спричинило зниження щільності всіх досліджуваних частин стегнової кістки, а також зменшення в об'ємі стінки діафіза. Профілактичне введення ЕКСО на фоні введення преднізолону сприяло збереженню показників щільності стегнової кістки і її частин, і навіть підвищенню щільності дистального епіфіза.

3. Зменшення щільності стегнових кісток щурів під впливом преднізолону відбувається внаслідок підвищення активності кісткової еластази, а також одночасного зниження ЗПА. Профілактичне введення тваринам ЕКСО запобігає метаболічним порушенням кісткової тканини, індукованим тривалим застосуванням преднізолону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедух Н. В., Горидова Л. Д., Романенко К. К. Морфологічні аспекти та медикаментозна терапія остеопорозу // Клін. фармація. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 57-62.

2. Беневоленская Л. И. Проблема остеопороза в современной медицине // Вестник РАМН. — 2003. — № 7. — С. 15-18.

3. Сравнительное изучение эффективности димефосфона и ксидифона при стероидном остеопорозе у крыс / Л. Е. Зиганшина, З. А. Бурнашова, И. Х. Валеева и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 6. — С. 39-42.

4. Кропотов А. В., Колодняк О. Л., Колдаев В. М. Влияние экстракта элеутерококка и иприфлафона на развитие глюкокортикоидного остеопороза // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 295-297.

5. Экспериментальный остеопороз / В. Фролькис, В. Поворознюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // Doctor. — 2003. — № 6. — С. 48-52.

6. Макаренко О. А., Левицкий А. П., Россаханова Л. Н. Временная и дозозависимая индукция изменений минерального обмена в организме крыс, получавших соевые изофлавоны // Пробл. остеологии. — 2003. — Т. 6, № 4. — С. 33-36.

7. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Сукманский О. И. Фитоэстрогены. — Одесса, 2002. — 95 с.

8. Ходаков И. В. Способ визначення щільності кісток лабораторних тварин // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 2 (4). — С. 38-41.

9. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатазы слюны // Лабор. дело. — 1973. — № 10. — С. 624-625.

10. Visser L., Blouf E. R. The use of p-nitrophenyl-N-tretbutyl-oxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase // Biochem. of biophys. Acta. — 1972. — Vol. 268, N 1. — P. 275-280.

11. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: Дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1974. — 450 с.

12. Барабаш Р. Д., Левицкий А. П. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе // Бюл. эксперим. биологии. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

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

14. Вплив цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації у щурів / О. А. Макаренко, А. П. Левицкий, І. В. Ходаков та ін. // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6. — С. 20-23.

ОСТЕОТРОПНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСО НА МОДЕЛІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

На експериментальній моделі глюкокортикоїдного остеопорозу показано остеопротекторну дію препарату із соєвих бобів ЕКСО. Припускають, що тривале застосування преднізолону порушує формування білкового компонента кісткової тканини, через що знижується і щільність кісток. Профілактичне застосування ЕКСО запобігає зниженню щільності кісток, індукованому хронічним уведенням тваринам преднізолону. Таблетки ЕКСО дозволені до застосування МОЗ України, що є підставою призначати цей препарат на фоні глюкокортикоїдної терапії з метою запобігання негативному впливу на кісткову тканину.

Ключові слова: глюкокортикоїдний остеопороз, профілактика, ЕКСО.

EXSO OSTEOPROTECTIVE EFFICIENCY ON THE MODEL OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

The experimental model of glucocorticoid-induced osteoporosis demonstrates osteoprotective action of the soy-bean preparation EXSO. It is supposed, that the long prednisolon application breaks bone tissue protein component formation, hence, the bone density is reduced too. The preventive application of the EXSO prevents decrease of bone density, caused by chronic introduction of prednisolon to animals. The tablets EXSO are allowed to application by MHP of Ukraine, that is the basis to prescribe this preparation against a background of glucocorticoid therapy with the purpose of the prevention of negative influence on the bone tissue.

Key words: glucocorticoid-induced osteoporosis, prevention, EXSO.

УДК 616.37-002-036.11

В. В. Міщенко, *д-р мед. наук, проф.*,

Д. М. Давидов, *канд. мед. наук*,

С. В. Кадочников,

П. В. Строганов

ОКТРЕСТАТИН У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Протягом останніх років гострий панкреатит (ГП) у структурі гострої хірургічної патології посідає одне із перших місць [1; 2]. Дана патологія характеризується високою питомою вагою її деструктивних форм і летальністю, що сягає 60–65 % при інфікованому панкреонекрозі та 10–15 % — при асептичному [3; 4]. Незважаючи на впровадження у комплексне лікування ГП малоінвазивних оперативних втручань, що дало позитивний ефект, значення консервативної патогенетичної терапії, одним з основних напрямків якої є пригнічення секреції підшлункової залози (ПЗ) і зниження ферментної токсемії, незаперечне [5; 6].

Нині в арсеналі лікарів є широкий вибір препаратів для лікування ГП. Одним із таких препаратів є синтетичний аналог соматостатину — октрестатин (виробництво ЗАТ «Фарм-Синтез», Москва, Росія).

Мета роботи — на основі застосування у комплексній терапії ГП октрестатину оцінити його ефективність, покращити безпосередні та віддалені результати лікування цього небезпечного захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати лікування 93 хворих з ГП, госпіталізованих у клініку загальної хірургії протягом 2005 р. У 82 осіб було діагностовано набрякову форму ГП, у 11

хворих — панкреонекроз (геморагічний, гнійний, з формуванням інфільтрату, флегмони, парапанкреатичної кісти). Причинами розвитку ГП у 28 (30,1 %) випадках були аліментарні порушення, у 37 (39,8 %) — зловживання алкоголем, у 23 (24,7 %) — жовчнокам'яна хвороба.

Діагностика ГП проводилася на основі комплексного обстеження хворих із використанням ультразвукового, рентгенокомп'ютерного досліджень, діагностичної лапароскопії, вивчення функціонального стану підшлункової залози (ПЗ) методом дистанційної радіаційної динамічної теплотрії (ДРДТ), ендоскопічної ретроградної холангіографії, клініко-лабораторних даних, визначення концентрації рівня

мікро- та макроелементів: атомовітів (Zn, Cu, Fe, Mn) і токсичних металів (Pb, Hg) у крові атомно-абсорбційним методом, що дозволило в усіх хворих своєчасно поставити діагноз ГП і встановити його форму.

Залежно від одержуваної терапії всі хворі були розподілені на дві групи. Контрольна група (39 хворих: 35 із набряковою формою ГП і 4 з панкреонекрозом) одержувала стандартне комплексне патогенетичне лікування, яке включало інтенсивну інфузійну, дезінтоксикаційну, дезагрегантну терапію, боротьбу з больовим синдромом, застосування антибіотиків, інтерферону «Лаферон», каптоприлу, інгібіторів протеаз (апрокал, контрикал), H2-блокаторів, холінолітиків, спазмолітиків, гепатопротекторів. Проводилася також корекція розладів кровообігу, порушень мікроциркуляції, гемокоагуляції, переривання та зменшення явищ ендогенної інтоксикації (плазмаферез, лімфосорбція).

У комплексному лікуванні 54 хворих основної групи (47 з набряковою формою ГП і 7

з панкреонекрозом), крім вищеперерахованих заходів, застосовували октрестатин, що вводився дозою 300–600 мг тричі на добу протягом 5–7 днів.

Оперативні втручання при ГП виконано у 11 пацієнтів з приводу геморагічного або змішаного панкреонекрозу, ускладненого нагноєнням паранкреатичної клітковини та поширенням процесу на параколічну клітковину. Обсяг операцій залежав від ступеня ураження ПЗ та стадії розвитку некротичних ускладнень і полягав у лапаротомії, холецистектомії з дрениванням холедоха при жовчній гіпертензії, абдомінізації ПЗ, розтині абсцесів паранкреатичного та параколічного просторів з їх дрениванням, первинній некрсеквестректомії ПЗ, дрениванні сальникової сумки і черевної порожнини, формуванні оментобурсостоми для подальшої санації ретрогастрального простору.

Про ефективність лікування судили на підставі клінічних ознак захворювання, динаміки лабораторних показників

амілази крові, ліпази, трипсину, діастази сечі, рівня інтерлейкіну-1(IL-1), рівня атомовітів (Zn, Cu, Fe, Mn) і токсичних металів (Pb, Hg) у крові, результатів ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, дистанційної радіаційної динамічної теплометрії, тривалості перебування хворого у стаціонарі, летальності.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу встановлено, що застосування октрестатину в комплексній терапії ГП покращувало результати лікування, про що свідчать дані обстеження (таблиця).

Частота відчуттів болю у черевній порожнині, на які скаржились усі хворі, на 4-ту добу від початку лікування була на 7 % меншою в групі, яка у комплексному лікуванні одержувала октрестатин. Різниця у показниках тахіпное, тахікардії та відсутності перистальтики відповідно становила 4,7, 7,7, 9,4 % у той самий термін.

Таблиця

Результати комплексного лікування гострого панкреатиту

Показники	Стандартна терапія, n=39				Стандартна терапія+ октрестатин, n=54			
	Вихідний стан		Результат		Вихідний стан		Результат	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Больовий синдром	39	100	15	38,5	54	100	17	31,5
Тахіпное	31	79,5	17	43,6	43	79,6	21	38,9
Тахікардія	27	69,2	19	48,7	38	70,4	22	40,7
Відсутність перистальтики	33	84,6	8	20,5	45	83,3	6	11,1
Амілаза крові >N	29	74,4	5	12,8	40	74,1	4	7,4
Діастаза сечі >N	25	64,1	6	15,4	35	64,8	6	11,1
Ліпаза >N	22	56,4	5	12,8	30	55,6	5	9,3
Трипсин >N	26	66,7	5	12,8	35	64,8	6	11,1
Вміст атомовітів <N	39	100	34	87,2	54	100	45	83,3
Вміст токсичних металів >N	39	100	35	89,7	39	100	47	87,0
Рівень IL-1 >N	37	94,9	21	53,8	51	94,4	22	40,7
Розмір ПЗ (за УЗД, КТ) >N	34	87,2	11	28,2	47	87,0	14	25,9
Густина теплового потоку >N при виписуванні	39	100	32	82,1	54	100	41	75,9
Тривалість госпіталізації, діб	18,3±2,1				11,2±1,5*			

Примітка. >N — вище норми; <N — нижче норми; * — P<0,05.

Встановлено меншу частоту підвищених показників рівня амілази крові, діастази сечі, ліпази, трипсину через тиждень від початку лікування в основній групі по відношенню до контрольної на 5,4, 4,3, 3,5, 1,7 % відповідно.

Зниження рівня ІЛ-1 як маркера цитокінового каскаду секреції інтерлейкінів свідчить про ефективність застосованих методик комплексного лікування ГП. Більш виразне вірогідне його зниження було характерним у основній групі (на 13,1 % менше по відношенню до контрольної групи).

Явище дизмікро-, макроелементозу встановлене в усіх обстежених хворих і полягало у зменшенні рівнів атомовітів, підвищеній концентрації токсичних металів та порушенні їх взаємного балансу.

В основній групі частота дизмікро-, макроелементозів для атомовітів і токсичних металів була меншою на 3,9, 2,7 % відповідно по відношенню до контрольної групи.

Збільшений розмір ПЗ, за даними УЗД та КТ, зберігався у 28,2 % хворих контрольної

групи і у 25,9 % основної через тиждень лікування. Динаміка щільності теплового потоку з проєкції ПЗ показала її підвищені показники в обох групах на момент виписування зі стаціонару, що може свідчити про фізіологічний стан ПЗ, ефективність лікування. Але тенденція до нормалізації рівня теплового балансу ПЗ більш характерною була в основній групі. Різниця з контрольною групою — 6,2 %.

Застосування октрестатину у комплексному лікуванні ГП дозволило вірогідно знизити час госпіталізації на 7,1 доби.

Із 93 хворих на ГП померло 3 (3,2 %) пацієнти з деструктивною формою ГП. Причиною смерті у них було прогресування гнійно-септичних ускладнень, які призвели до печінково-ниркової недостатності, розладів дихальної та серцево-судинної систем як основних складових синдрому поліорганної недостатності.

Висновки

Таким чином, застосування препарату октрестатин дозою

300–600 мг/добу протягом 5–7 діб у комплексному лікуванні різних форм гострого панкреатиту є ефективним та патогенетично обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Буянов В. М., Ознев Ю. В. Острый панкреатит. — М.: Медицина, 1983. — 240 с.

2. Лечение осложненных форм острого панкреатита / В. С. Земсков, Е. Б. Колесников, С. Н. Панченко и др. // Клін. хірургія. — 1983. — № 11. — С. 7-10.

3. Крыжевский В. В. Лечение больных некротическим панкреатитом // Вісник морської медицини. — 1999. — № 2. — С. 80-81.

4. Шалимов А. А., Крыжевский В. В., Ничитайло М. Е. Лечение острого панкреатита // Клін. хірургія. — 2000. — № 4. — С. 5-9.

5. Гешелин С. А., Мищенко Н. В. Диагностические возможности лапароскопии при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости // Там же. — С. 23-26.

6. Синдром полиорганной дисфункции при остром панкреатите / И. А. Криворучко, А. М. Тищенко, Е. М. Климова и др. // Вісник морської медицини. — 1999. — № 2. — С. 78-80.

УДК 616.37-002-036.11

В. В. Міщенко, Д. М. Давидов, С. В. Кадочников, П. В. Стrogанов
ОКТРЕСТАТИН У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Проаналізовано результати лікування 93 хворих із гострим панкреатитом (ГП): 82 — з набряковою формою ГП, 11 — з панкреонекрозом; 39 хворих одержували стандартну патогенетичну терапію, в 54 у комплексному лікуванні застосовували октрестатин.

Частота больового синдрому, тахіпное, тахікардії, відсутність перистальтики, частота підвищених рівнів амілази, діастази сечі, ліпази, трипсину, ІЛ-1, частота дизмікро-, макроелементозів для атомовітів і токсичних металів, частота збільшеного розміру підшлункової залози, величина щільності теплового потоку були нижчими в групі, яка у комплексному лікуванні одержувала октрестатин. Застосування октрестатину в комплексному лікуванні ГП дозволило вірогідно знизити час госпіталізації на 7,1 доби. Летальність становила 3,2 %. Застосування препарату октрестатин по 300–600 мг/добу протягом 5–7 діб у комплексному лікуванні ГП є ефективним і патогенетично обґрунтованим.

Ключові слова: октрестатин, гострий панкреатит.

UDC 616.37-002-036.11

V. V. Mischenko, D. M. Davidov, S. V. Kadochnikov, P. V. Stroganov
OCTRESTATIN IN MEDICAL TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

The results of medical treatment of 93 patients with AP were studied: 82 — with the edematous form of AP, 11 — with pancreonecrosis. 39 patients have got a standard pathogenetic therapy, 54 were applied Octrestatin in complex medical treatment.

Incidence of pain syndrome, tachypnoe, tachycardia, absence of peristalsis, rate of elevated amilaza levels, diastase, lipase, trypsin, IL-1, rate of dysmicro-, macroelementoses for atomovits and toxic metals, incidence of enlarged pancreas, thermal flux density were lower in the Octrestatin group. Application of Octrestatin in complex medical treatment of AP allowed to reduce the hospitalization term by 7.1 days. Letality was 3.2 %.

Application of Octrestatin in a dose of 300–600 mg/days during 5–7 days in a complex medical treatment of acute pancreatitis is effective and pathogenetically grounded.

Key words: Octrestatin, acute pancreatitis.

И. Н. Моисеев¹, д-р мед. наук, проф.,
О. Н. Воскресенский², д-р мед. наук, проф.,
Ю. В. Калабин²,
О. И. Скиба², канд. биол. наук,
Е. К. Ткаченко², канд. биол. наук,
О. О. Протункевич², канд. биол. наук

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС С АЛИМЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ СТРЕССА И ПРООКСИДАНТА ДЕЛАГИЛА

¹Одесский государственный медицинский университет,

²Институт стоматологии АМН Украины, Одесса

Введение

В работах [1; 2] сделано предположение о важной роли полифенолов пищи в обеспечении неспецифической резистентности тканей, в частности ротовой полости. В настоящей работе исследованы морфологические изменения собственной пластинки и эпителиального покрова слизистой оболочки полости рта в условиях лишения животных растительных полифенолов и действия патогенных факторов — политропного токсиканта делагила (хлороквина) и эмоционально-болевого стресса (ЭБС). Делагил наряду с шизонтотропным и геном-тропным (иммуносупрессор) действием оказывает токсическое воздействие на клетки эпителия, эндотелия и фибробласты. Накапливаясь в лизосомах, он ингибирует протеазы, а также снижает в цитозоле содержание центрального компонента антиоксидантной системы — восстановленного глутатиона [3; 4]. Делагил избран как репрезентативный токсикант для выявления цитопротекторной физиологической роли алиментарных полифенолов. Проведены морфометрические исследования и

анализ корреляционных связей между некоторыми структурными показателями тканей слизистой оболочки щеки.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 4 группы крыс линии Вистар стадного разведения. Животные 1-й и 2-й групп содержались на диете вивария, 3-я и 4-я группы крыс в течение 2 мес находились на экспериментальном рационе, лишенном растительных полифенолов, именуемом в дальнейшем бесполифенольной диетой (БПФД) [5]. После 1-месячного содержания животных 3-й и 4-й групп на БПФД и до завершения эксперимента крысам 2–4-й групп через день перорально вводили делагил в дозе 5 мг/кг массы тела. Крысы 4-й группы в течение 2-го месяца опыта 10 раз подвергались 3-часовому хроническому эмоционально-болево-му стрессированию по Дезидерату [6].

По завершении эксперимента животных выводили из опыта путем тотального кровопускания из сердца, проводимого под тиопенталовым наркозом (в/б, 20 мг/кг). Щеку крыс фиксировали в формали-

не и заключали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [7].

Регенерацию эпителиоцитов исследовали путем учета количества митозов и двуядерных клеток. Для оценки размеров ядра и цитоплазмы эпителиоцитов проводили кардио- и интеркардиометрические исследования. Клетки шиповатого слоя зарисовывали при увеличении микроскопа 15х90, измеряли большой и малый диаметры ядра (D и d) и вычисляли его объем. О размерах цитоплазмы клеток судили по косвенному показателю — среднему межъядерному расстоянию [8]. Сопоставление размеров ядра и цитоплазмы клеток для выяснения корреляционных связей между ними осуществляли путем сравнения полусуммы диаметров ядра и величины среднего межъядерного расстояния. Обе величины были выражены в микрометрах.

Размеры эрозий эпителиального пласта измеряли с помощью шкалы окулярного микрометра и вычисляли коэффициент эрозии по соотношению протяженности — эпителий поврежденный / эпителий исследованный. Морфологическое описание общеструктурных изменений тканей сли-

зистой щеки и результаты морфометрии (в виде таблиц) представлены в ранее опубликованной работе [9].

В настоящей работе сопоставляются количественные показатели, характеризующие процессы дифференцировки и пролиферации эпителия, с изменениями структуры соединительной ткани и кровеносных сосудов микроциркуляторного русла собственной пластинки слизистой оболочки щеки. Выяснение наличия или отсутствия корреляционных связей между сравниваемыми величинами существенно для понимания механизмов, лежащих в основе адаптационно-компенсаторных реакций слизистой оболочки полости рта в условиях действия изучаемых патогенных факторов.

Проведены стереометрические исследования размеров зон перикапиллярной диффузии или ультрациркуляции и перичеллюлярных отеков собственной пластинки. Определение зон перикапиллярной диффузии не предусматривает установления реально существовавших при жизни функциональных взаимоотношений между капиллярами и соответствующими участками метаболического обеспечения тканей.

Суть метода состоит в построении теоретической модели взаимоотношений в системе капилляр — окружающие ткани по их объемным соотношениям. Если в простейшем случае представить зоны перикапиллярной диффузии в виде цилиндра, то его размеры можно описать диаметром, длиной, площадью поверхности и объемом [10]. Для определения диаметра зон перикапиллярной диффузии $D_{знд}$ нами была использована формула:

$$D_{знд} = D_k : V_{вк},$$

где D_k — диаметр капиллярных сегментов (измеряли при помощи окулярного микрометра); $V_{вк}$ — плотность их

упаковки (определяли при помощи специальной тест-системы) [9]. Удельную площадь (S_A) зон перичеллюлярных отеков измеряли методом линейного интегрирования [10].

Результаты исследования и их обсуждение

В соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки щеки морфологические изменения характеризовались следующим. Наблюдалась отечность волокон и основного вещества, набухание клеток стенки кровеносных сосудов микроциркуляторного русла (эндотелий и адвентициальные клетки), утолщение сосудистой стенки — капилляров и артериол и сужение просвета последних (рис. 1). В кровеносных капиллярах на-

бухание эндотелиоцитов сопрягалось с изменением их формы и нарушением межклеточных контактов. Подэндотелиальные мембраны также были набухшими.

Перечисленные признаки привели к сужению просвета капилляров, нарушению проницаемости и отеку окружающей ткани. Это соответствует классическим представлениям об ангиопротекторной роли витамина Р (P-vitamine permeability). Однако степень тканевых и сосудистых изменений была разной — наиболее существенными они были в группах крыс, содержащихся на рационах с недостаточностью растительных полифенолов (табл. 1).

Определение зон перикапиллярной диффузии показало,

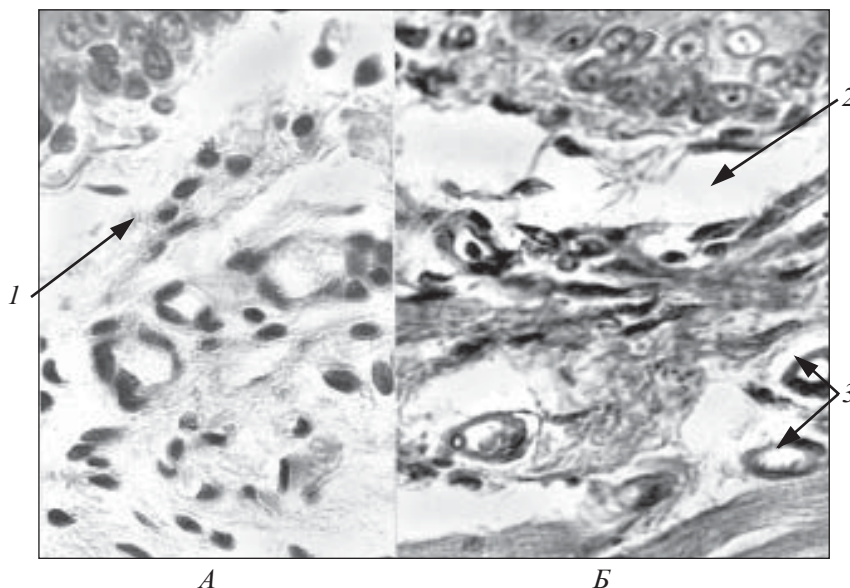


Рис. 1. Собственная пластинка слизистой оболочки щеки крыс.

Группы: А — ДВ + делагил; Б — БПФД + делагил + ЭБС; 1 — умеренный отек; 2 — выраженный отек межклеточного вещества соединительной ткани; 3 — набухание клеток сосудистой стенки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Таблица 1

Отечность межклеточных структур собственной пластинки слизистой оболочки щеки крыс, $M \pm m$

Группы крыс	Удельная площадь зон отеков, $мм^2/мм^2$	Различия между группами	
		%	P
1. Интактные, диета вивария	0	—	—
2. Диета вивария + делагил	$0,12 \pm 0,01$	100	—
3. БПФД + делагил	$0,28 \pm 0,02$	230	$P < 0,001$
4. БПФД + делагил + ЭБС	$0,32 \pm 0,02$	267	$P < 0,001$

**Диаметры зон перикапиллярной диффузии
собственной пластинки слизистой оболочки щеки крыс**

Группы крыс	Диаметр капилляров, мкм	Диаметр зоны перикапиллярной диффузии, мкм	Сравнение с контролем, %
1. Интактные, диета вивария	10,9	89	100
2. Диета вивария + делагил	9,9	92	103
3. БПФД + делагил	8,2	110	124
4. БПФД + делагил + ЭБС	7,9	111	125

что наиболее выраженные сдвиги — увеличение диаметра зон наблюдалось в группах крыс, содержащихся на БПФД (табл. 2). В этих условиях изменения ультрациркуляции были обусловлены сужением просвета капилляров и некоторым уменьшением плотности их упаковки.

В эпителии слизистой оболочки щеки основные структурные изменения характеризовались следующим: набуханием эпителиоцитов, выходом жидкости в перичеллюлярное пространство, появлением очагов гидропической дистрофии с последующим разрушением клеток и образованием пузырьков, расслоением и локальными отслойками рогового слоя, появлением эрозий эпителиального пласта (рис. 2).

Наиболее существенные изменения наблюдались в слизистой оболочке полости рта крыс с недостаточностью растительных полифенолов в рационе: у крыс 3-й группы имело место развитие акантоза — аномальное разрастание шиповатого слоя, у крыс 4-й группы наблюдался выраженный папилломатоз — чрезмерное разрастание сосочкового слоя собственной пластинки и врастание его в эпителий.

Кариометрические исследования показали, что в группах крыс с недостаточностью полифенолов в рационе увеличивались размеры ядра и цитоплазмы эпителиоцитов (рис. 3, I и II) и заметно уменьшился коэффициент вариации (Cv) классов ядерных объемов — 9,1 и 8,6 % (в 3-й и 4-й группах соответственно) против 12 % в группе интактных животных.

Направленность сдвигов размеров ядра и цитоплазмы позволила предположить существование корреляции между ними, что и подтвердилось при проведении статистического анализа. Корреляционные связи между названными признаками оказались сильными и значимыми (значение r у крыс

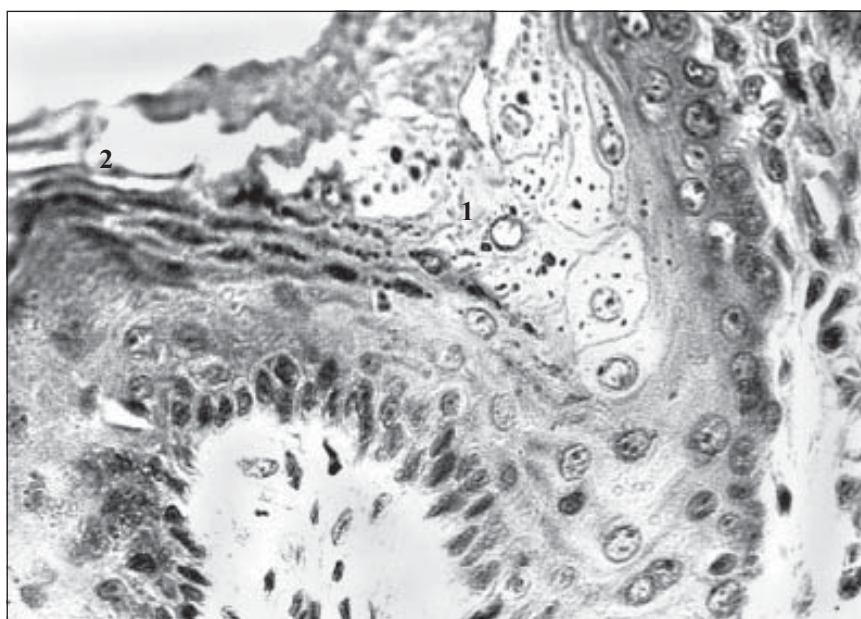


Рис. 2. Гидропические изменения эпителия слизистой оболочки щеки крыс. Группа БПФД + делагил + ЭБС: 1 — очаг обводненных клеток, их лизис и образование пузырьков; 2 — отслойка рогового слоя. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

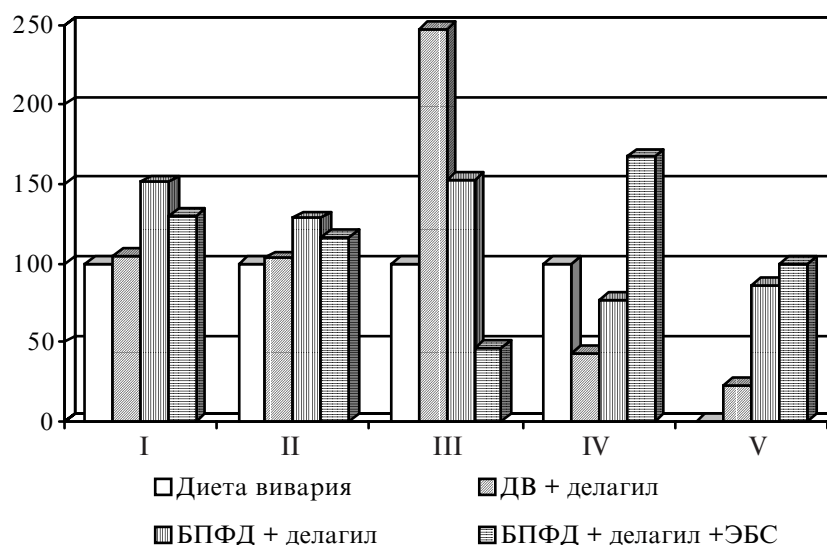


Рис. 3. Морфометрические показатели эпителия слизистой оболочки щеки крыс (в % к контролю): I — ядра; II — цитоплазмы; III — количество митозов; IV — количество двуядерных клеток; V — коэффициент эрозии эпителия

3–4-й группы были +0,94 и +0,77 соответственно). Полученные результаты наводят на мысль, что одной из причин изменений размеров клеток является их гидратация.

При исследовании механизмов компенсации повреждений ткани слизистой оболочки щеки была установлена следующая закономерность — обратная зависимость между количеством клеток, делящихся митозом, и численностью двуядерных эпителиоцитов (см. рис. 3, III и IV).

Корреляционный анализ показал, что значимая связь между количественными показателями (митоз — двуядерные клетки) имеет место только в группе интактных крыс ($r = -0,74$). У крыс с недостаточностью полифенолов в рационе она отсутствовала. В то же время, у последних появилась новая значимая корреляционная связь между количеством двуядерных клеток и величиной коэффициента эрозии эпителия (см. рис. 3, IV и V: $r = +0,79$ и $+0,89$ — показатели 3-й и 4-й групп крыс соответственно).

У крыс, которым вводили делагил на фоне рациона вивария, значимой корреляционной связи между этими показателями не наблюдалось. Приведенные данные указывают на то, что генотоксикант делагил в условиях недостаточности полифенолов в рационе вызывает более резкие воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки полости рта.

Исследования сочетанного действия прооксиданта делагила и эмоционально-болевого стресса в условиях недостаточности полифенолов выявили существование взаимозависимости структурных сдвигов в системе соединительной ткани собственной пластинки с показателями структур эпителиального пласта слизистой оболочки щеки.

Ведущим звеном в цепи повреждений тканей слизистой оболочки полости рта явились

нарушения микроциркуляции, которые сочетались с существенным увеличением зоны перикапиллярной диффузии. Максимально выраженные изменения отмечались в группах крыс с недостаточностью полифенолов в рационе. В результате возникали очаговые повреждения эпителиального покрова в виде гидропической дистрофии, межклеточного отека, образования пузырьков и эрозий эпителиальной ткани, которые можно рассматривать как очаги локального воспаления.

В группах крыс с недостаточностью полифенолов в рационе обнаруживались также диспропорции на уровне клетки — увеличение размеров ядра и цитоплазмы эпителиоцитов в сочетании с существенным уменьшением коэффициента вариации классов ядерных объемов (C_v). Величина последнего, по классификации Г. Ф. Лакина [12], свидетельствует о слабой степени варьирования данного признака, в то время как в контрольной группе крыс степень варьирования объема ядра была средней.

Из данных литературы по этому вопросу следует, что количество и распределение ядерных классов непосредственно связано с уровнем структурной организации клеточной популяции, который, в свою очередь, зависит от степени дифференцировки клеток [8; 11; 13–16]. О нарушении последней можно говорить на основании сдвигов C_v — объема ядра клеток и образования значимых положительных корреляционных связей между размерами ядра и цитоплазмы, что нехарактерно для крыс контрольной группы (диета вивария). Изменения дифференцировки эпителия сопровождалась сдвигами в структуре компенсаторно-восстановительных реакций.

В отличие от животных группы, получавших делагил на фоне диеты вивария, в ко-

торой доминировала митотическая пролиферация клеток, в группах крыс с недостаточностью полифенолов в рационе наблюдалось заметное уменьшение числа митозов в сочетании с увеличением количества двуядерных эпителиоцитов, то есть в этих условиях проявлялась компенсаторная гипертрофия клеток. При развитии гипертрофического процесса включаются механизмы, ведущие к увеличению количества ядерных и цитоплазматических органелл, а также количества ядер. В результате клетки увеличиваются в размерах, а функциональная активность их возрастает [15; 16].

Выводы

Обобщая изложенное, можно заключить, что токсикант делагил и его сочетание со стрессом в условиях недостаточности растительных полифенолов в пищевом рационе вызывает в слизистой оболочке полости рта развитие локальных очагов воспалительно-деструктивных нарушений. При этом наблюдаются изменения характера дифференцировки и компенсаторно-восстановительных реакций клеток. Основным способом структурного обеспечения изменений функциональной активности становится не новообразование, а гипертрофия клеток.

Полученные результаты указывают на важнейшую роль полифенолов пищи в обеспечении резистентности эпителиального пласта ротовой полости к патогенным факторам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ценов Л. М., Лозбенев С. Н., Буловцева О. В. Психосоматические соотношения у студентов с воспалительной патологией пародонта // Пародонтология. — 2000. — № 1 (15). — С. 14–15.

2. Salivary catecholamine assay for asse — ssnq in pediatric dental patients / M. Mitone, T. Shirokova, T. Kikuir, H. Oquchi // J. Clin. Pedi-

atr. Bent. — 1997 spring. — Vol. 21 (3). — P. 255-259.

3. Blay J., Brown K. D. Functional receptors for epidermal growth factor in an epithelial-cell line derived from the rat small intestine // *Biochem. J.* — 1985. — Vol. 225. — P. 85-94.

4. Danpure C. The effect of chloroquine on the metabolism of [³⁵S]cystine in normal and cystinotic human skin fibroblasts // *Biochem. J.* — 1981. — Vol. 200. — P. 555-563.

5. *Руководство по терапевтической стоматологии* / Под ред. А. И. Евдокимова. — М.: Медицина, 1967. — С. 112-122.

6. Desiderato O., MacKinnon J., Hisson H. Development of gastric ulcers in rats following stress termination // *J. Comp. Physiol. Psychol.* — 1974. — Vol. 87. — P. 208-214.

7. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. — Л., 1969. — 423 с.

8. Таишэ К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. — Бухарест, 1980. — 191 с.

9. Влияние хронического эмоционально-болевого стресса и прооксиданта делагила на состояние эпителия ротовой полости у крыс с недостаточностью полифенолов / О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин, И. Н. Моисеев, Е. К. Ткаченко // *Вісн. стоматології.* — 2005. — № 2. — С. 7-11.

10. Автандилов Г. Г., Яблучанский Н. И., Губенко В. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. — М.: Медицина, 1981. — 192 с.

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

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

13. Бородай Н. В., Ганина К. П., Центило Т. Д. Содержание ДНК в эпителиоцитах слизистой полости рта у больных пародонтозом // *Цитология и генетика.* — 1991. — № 4. — С. 13-16.

14. *Цитологическая реактивность онкологического больного* / Под ред. К. П. Ганиной. — К.: Наук. думка, 1995. — 151 с.

15. *Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство* / Под ред. Д. С. Саркисова. — М.: Медицина, 1987. — 448 с.

16. Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза. — М.: Медицина, 1977. — 352 с.

УДК 611.31:599.323.4:616-071:678.746.47

И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин, О. И. Скиба, Е. К. Ткаченко, О. О. Протункевич
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС С АЛИМЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ СТРЕССА И ПРООКСИДАНТА ДЕЛАГИЛА

Исследованы морфологические нарушения, возникающие в собственной пластинке и многослойном эпителии слизистой оболочки полости рта крыс при сочетанном действии делагила и эмоционально-болевого стресса в условиях недостаточности растительных полифенолов. Показана роль полифенолов пищи в сдвигах микроциркуляции крови и структурных нарушений собственной пластинки слизистой, а также сопряженность с ними изменений дифференцировки и компенсаторно-восстановительных реакций клеток покровного эпителия.

Ключевые слова: алиментарная недостаточность растительных полифенолов, делагил, эмоционально-болевого стресс, слизистая оболочка полости рта, дифференцировка эпителиоцитов, компенсаторно-восстановительные реакции эпителия.

UDC 611.31:599.323.4:616-071:678.746.47

I. N. Moiseyev, O. N. Voskresensky, Yu. V. Kalabin, O. I. Skiba, E. K. Tkachenko, O. O. Protunkevich
MORPHOLOGICAL VIOLATIONS OF MUCOUS OF THE ORAL CAVITY OF RATS WITH VEGETABLE POLYPHENOLS ALIMENTARY DEFICIENCY AT THE COMBINED ACTION OF STRESS AND PROOXIDANT DELAGYL

Morphological violations taking place in the own plate and stratified epithelium of rats' oral mucosa at combined action of delagyl and psychologic pain stress in the conditions of deficiency of vegetable polyphenols are examined. The role of alimentary polyphenols in the microcirculation of blood changes and structural violations of the own plate mucous, as well as attended with them changes of cell differentiation and compensating reactions of oral cells epithelium are founded.

Key words: alimentary deficiency of vegetable polyphenols, delagyl, psychologic pain stress, oral mucosa, differentiation of epithelial cells, compensating reactions of the epithelium.

УДК 616.831-005.-085.844

І. П. Шмакова, д-р мед. наук, проф.,
Я. С. Афанасьєва

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИСОКОТОНОВОЇ ТЕРАПІЇ В РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ І-ІІ СТУПЕНЯ

Одеський державний медичний університет

У структурі неврологічних захворювань одне з провідних місць посідає цереброваскулярна патологія. Етіопатогенез, профілактика, лікування і

реабілітація початкових її форм визнані пріоритетною проблемою вітчизняної ангіоневрології [1; 2]. У зв'язку з тенденцією до збільшення ча-

стоти випадків хронічних форм церебральної ішемії, що виявилась останніми роками, актуальними є вивчення і розробка сучасних технологій ре-

білітації хворих із дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) — доінсультною формою захворювання. Вивчення ранніх доінсультних форм цереброваскулярної патології й обґрунтування нових ефективних технологій реабілітації на основі фізичних факторів має не тільки медичне, а й важливе соціальне значення [3; 4].

Серед методів реабілітації хворих з ДЕ найбільш значущими є технології, в основі яких лежать впливи фізичними факторами на серединні структури головного мозку (електричні струми низької частоти, магнітне поле, низькоінтенсивне лазерне випромінювання, магнітолазеротерапія, трансцеребральний електрофорез лікарських речовин, мезодієнцефальна електромодуляція та ін.) [5–7]. Разом з тим, актуальними є і нові види електровпливів, до яких слід зарахувати високотону (ВТ) терапію.

Це новий напрямок фізіотерапії, який ґрунтується на використанні частот у діапазоні від 4096 до 32 768 Гц. Основні механізми лікувальної дії цього фізичного фактора пов'язані з впливом на метаболічні процеси в організмі, у тому числі на синтез АТФ у мітохондріях клітин, а також з яскраво вираженим резонансним ефектом [8; 9]. Розробники методу ВТ-терапії зазначають ефективність її у хворих із захворюваннями опорно-рухового апарату, цукровим діабетом, больовими синдромами різного генезу [10]. Відомі ефекти ВТ-терапії дали привід вважати, що її застосування супроводжуватиметься позитивними клініко-функціональними результатами й у хворих з ДЕ I–II ст. атеросклеротичного і змішаного генезу. В літературі відомостей з цього приводу нами не знайдено.

Метою дослідження стало вивчення ефективності ВТ-терапії у комплексній санаторно-курортній реабілітації хво-

рих на ДЕ I–II ст. атеросклеротичного і змішаного генезу з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 128 хворих з ДЕ I–II ст. віком від 30 до 60 років (чоловіків — 80, жінок — 48), які надійшли на санаторно-курортний етап лікування у санаторій «Росія» (Одеса). У 65 осіб діагностована ДЕ I ст., у 63 — II ст., у 55 осіб була наявна ДЕ атеросклеротичного, у 73 — змішаного генезу (атеросклеротична, вертеброгенна, гіпертензійна). Переважали хворі з тривалістю захворювання більше 5 років.

Клінічне дослідження стану нервової та серцево-судинної систем включало детальний аналіз скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного неврологічного огляду (вивчали стан черепно-мозкової іннервації, рухової та чутливої сфер, вегетативної нервової системи).

Стан мозкової гемодинаміки оцінювали за допомогою реоенцефалографії (РЕГ), використовуючи для цього реографічний пристрій 4 РГ-1, який підключався до 8-канального електроенцефалографа «Медикор» (Угорщина). Застосовували стандартні фронтальні окципітомастоїдальні симетричні відведення, які відображали відповідно стан кровообігу в системі артерій великих півкуль мозку та вертебробазиліарних артерій. Оцінка РЕГ проводилася за загальноприйнятими критеріями [11]. На комп'ютерному електроенцефалографі «DX-4000 practic» (Харків) проводили ЕЕГ-обстеження за методикою [11]; ЕКГ реєстрували у 12 загальноприйнятих відведеннях за Нобом з використанням апарата 6-НЕК-3 (Німеччина). Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загального холестерину за Пса, тригліцеридів — за

Carson, бета-ліпопротеїдів — за Burstein — Samaille, холестерин альфа-ліпопротеїдів — за Abell і співавторами, ліпопротеїди низької щільності визначали розрахунковим методом за Титовим [12; 13]. Стан згортальної системи крові оцінювали за вмістом фібриногену в плазмі за методикою Bidwell.

Імунологічні дослідження включали визначення субпуляційного складу лімфоцитів шляхом CD-типування із застосуванням панелі моноклональних антитіл, цитохімічним методом з використанням системи пероксидаза-антипероксидаза (ПАП-комплекс) [14]. Визначали відносний і абсолютний вміст CD3+ (Т-лімфоцитів), CD16+ (NK-кілерів), CD4+-хелперів, CD8+-супресорів, CD20+ (В-лімфоцитів). Розраховували величину коефіцієнта імунорегуляції: співвідношення CD4+/CD8+. Стан неспецифічної імунологічної реактивності оцінювали за фагоцитарним індексом (ФІ), тобто визначенням кількості активних фагоцитів периферичної крові та їх поглинальної функції. Як об'єкти фагоцитозу *in vitro* використовували завислий розчин дріжджових клітин. Вміст комплементу в сироватці крові визначали за стандартною методикою 50%-го гемолізу, результати виражали у гемолітичних одиницях (СН'50). Імунопатологічні реакції досліджували за визначенням антитіл у реакції тривалого зв'язування комплементу на холоді [15]. Як антигени використовували водно-сольові екстракти тканин мозку, міокарда, судин практично здорових осіб (0–I групи крові), які загинули від випадкової травми. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за М. Digeon [16] шляхом осаду ПЕГ м. в. 6000. Для виявлення ступеня сенсibiliзації до різних тканин розраховували «індекс сенсibiliзації», який визначали шляхом розрахунку співвідношення середніх вели-

чин вмісту антитіл до міокарда (Аміок.) або мозку (Амозк.) до рівня антитіл до судин (Асуд.).

Статистичний аналіз отриманих результатів виконували за допомогою пакета програм Microsoft Excel з використанням t-критерію Стьюдента, з урахуванням рекомендацій щодо застосування статистичного аналізу результатів медичних досліджень [17; 18].

Хворі були розподілені на 3 групи. Перша група (32 особи) — контрольна — отримувала лікувальний комплекс, який включав діету (стіл № 10), кінезотерапію, мінеральні ванни на основі грязьового препарату «Пеловіт» (36–37 °С, 12–15 хв, через день, на курс № 10). Другій групі (42 особи) у комплексі з дієто- і кінезотерапією призначали ВТ-терапію за загальним «віталізуючим» режимом. Використовували апарат «НіТор-184» (фірма ГВО, Німеччина). Всі параметри ВТ-терапії добирались індивідуально з урахуванням частоти, сили струму, загальної потужності у ватах. Тривалість перших 2–3 процедур — 40 хв, наступних — 60 хв, на курс 10–12 процедур. Третя група (54 особи) отримувала дієто-, кінезотерапію, мінеральні ванни з препаратом «Пеловіт» по черзі через день з ВТ-терапією за наведеними схемами.

Усі групи хворих були порівнюваними за віком, статтю, даними клінічних і параклінічних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного відновлювального лікування спостерігалася позитивна динаміка суб'єктивних і об'єктивних симптомів захворювання, найбільшою мірою виражена у хворих, які отримували ВТ-терапію та її комплекс із бальнеотерапією.

Регрес скарг і клінічних проявів захворювання супроводжувався поліпшенням по-

казників функціональних досліджень.

При аналізі показників РЕГ у 91,8 % хворих спостерігалось поліпшення мозкової гемодинаміки внаслідок збільшення рівня кровонаповнення судин мозку, нормалізації тонуусу й еластичних властивостей судин, поліпшення венозного кровообігу, збільшення амплітуди та вираженості верхівки РЕГ хвилі. Зазначені зміни були найвиразнішими у хворих, які отримували ВТ-терапію, що дає підставу говорити про коригувальний вплив цього фізичного фактора на церебральну гемодинаміку.

ВТ-терапія у самостійному варіанті та в комплексі з бальнеотерапією справляла сприятливий вплив на біоелектричну активність мозку. Це виявлялося зростанням амплітуди біопотенціалів (66,7 %), синхронізацією кіркової ритміки (55,6 %), зменшенням або зникненням патологічних компонентів на ЕЕГ (80,0 %), відновленням реактивності на функціональні навантаження (100 %). У хворих із ДЕ II ст. атеросклеротичного генезу динаміка локальних змін на ЕЕГ виявлялася скороченням фокуса дельта- і тета-активності, зменшенням міжпівкульової асиметрії більш ніж у третини хворих. Найвиразніша динаміка ЕЕГ-показників відзначена при дослідженні комплексної методики з включенням ВТ-терапії (3-тя група), що свідчить про вибірковий вплив фізичних факторів, які вивчалися, на церебральну гемодинаміку і метаболізм кіркових нейронів.

Під впливом ВТ-терапії визначалася позитивна динаміка ЕКГ-показників, які характеризувалися поліпшенням процесів реполяризації, зменшенням порушень ритму. Причому більш істотними ці зміни були у хворих на ДЕ I–II ст. під впливом ВТ-терапії, порівняно з групою хворих, що отримувала традиційний лікувальний комплекс (1-ша група).

Застосування лікувальних комплексів із включенням ВТ-терапії справляло виразний ефект на імунологічну реактивність (таблиця).

Так, застосування ВТ-терапії супроводжується відновленням функціонального стану Т-клітинної ланки імунної відповіді. Нормалізується кількість CD3+-лімфоцитів, рівень цих клітин у хворих після закінчення курсу не відрізняється від показників донорів (66,5±0,6 %) і суттєво перевищує їх вміст у хворих контрольної групи, які не піддавалися зазначеному фізичному впливу (P<0,001 і P<0,02). Нормалізується кількість CD4+-хелперів (у здорових — (40,4±0,9)·10⁹/л) та суттєво підвищується кількість CD8+-супресорів.

Водночас, слід зазначити, що рівень CD8+-супресорів залишається нижче показників, які спостерігаються у практично здорових осіб — (26,10±0,20) %, P<0,05. Ці зміни супроводжуються нормалізацією коефіцієнта імунорегуляції CD4+/CD8+ (здорові — 1,5±0,1, розбіжності з показниками здорових осіб несуттєві, P>0,5).

Разом із тим, застосування ВТ-терапії, як і її поєднання з бальнеотерапією, у хворих із ДЕ не чинило суттєвого впливу на активність процесів фагоцитозу. Незважаючи на проведення курсу лікування, у хворих 2-ї та 3-ї груп, як і в контролі (1-ша група), кількість активних фагоцитів та їх поглинальна функція залишаються зниженими і не відрізняються від середніх величин цих показників до лікування (у здорових осіб активність фагоцитозу дорівнює (67,0±3,5) %, фагоцитарний індекс — (3,5±0,2) ум. од.). До кінця курсу лікування підвищується рівень НК-кілерів — показник стану природного імунітету. Після проведеного відновлювального лікування суттєво збільшується кількість хворих із підвищеною кількістю CD16+.

Динаміка імунологічних показників у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією під впливом застосованих лікувальних комплексів, $M \pm m$

Показники	До лікування, n = 64	Після лікування					
		1-ша група (контроль), n=18	P ₁	2-га група, n=18	P ₂	3-тя група, n=24	P ₃
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,70±0,23	5,90±0,50	>0,2	5,90±0,23	>0,5	5,50±0,30	>0,2
Лімфоцити, %	34,3±0,8	37,3±1,1	<0,05	35,2±1,4	>0,5	32,3±2,3	>0,2
10 ⁹ /л	2,0±0,1	2,2±0,2	>0,5	2,0±0,1	—	1,8±0,1	>0,5
CD3+-лімфоцити, %	57,9±0,6	59,3±0,8	>0,1	65,0±1,0	<0,001	62,0±0,7	<0,001
10 ⁹ /л	1,10±0,04	1,40±0,12	<0,05	1,20±0,06	>0,1	1,10±0,06	—
CD4+-хелпери, %	37,70±0,41	40,80±0,90	<0,01	41,20±0,70	<0,001	40,2±0,8	<0,02
10 ⁹ /л	0,76±0,03	0,90±0,08	>0,1	0,82±0,04	>0,2	0,73±0,04	>0,5
CD8+-супресори, %	20,60±0,40	20,7±0,5	>0,5	23,8±0,4	<0,001	22,8±0,5	<0,01
10 ⁹ /л	0,42±0,02	0,52±0,05	>0,05	0,45±0,02	>0,2	0,40±0,02	>0,2
CD16+NK-лімфоцити, %	15,80±0,23	15,0±0,3	<0,05	16,1±0,3	>0,2	16,3±0,2	>0,1
10 ⁹ /л	0,30±0,01	0,36±0,03	=0,05	0,33±0,02	>0,5	0,30±0,02	—
CD20+-В-лімфоцити, %	20,20±0,35	23,7±0,5	<0,001	22,9±0,4	<0,001	19,8±0,2	>0,2
10 ⁹ /л	0,39±0,02	0,50±0,05	=0,05	0,45±0,02	<0,05	0,36±0,02	>0,2
CD4/CD8	1,80±0,03	1,70±0,07	>0,2	1,60±0,05	<0,01	1,50±0,05	<0,001
Фагоцитоз, %	54,5±0,3	55,1±0,6	>0,2	55,1±0,5	>0,2	55,0±0,5	>0,2
Індекс Ф.А., ум. од.	2,50±0,03	2,60±0,06	>0,1	2,60±0,03	<0,05	2,60±0,05	=0,05
СН'50, гем. од.	66,5±0,5	67,1±1,6	>0,5	66,8±1,2	>0,5	67,3±0,4	>0,2
ЦІК, мг/мл	5,70±0,15	5,9±0,3	>0,5	5,7±0,3	—	5,00±0,14	<0,01

Примітка. Р — вірогідність відмінностей при порівнянні показників до та після лікування.

До лікування частота випадків із підвищеною кількістю цих клітин становила 53,0 %, а після лікування — 77,4 %. Застосування непараметричного методу статистичної обробки результатів дослідження підтвердило суттєву різницю між цими показниками: значення $\chi^2=5,8$, що відповідає $P<0,01$. Зростання кількості NK-кілерів можна розглядати як реалізацію механізму компенсаторно-приспосувальних реакцій, спрямованих на вирівнювання імунного гомеостазу в зв'язку з пригніченням фагоцитарної функції нейтрофілів.

Таким чином, на відміну від хворих контрольної групи, залучення ВТ-терапії до загального комплексу санаторно-курортного лікування хворих з ДЕ сприяє позитивній динаміці більшості досліджених імунологічних показників. Комплексне застосування ВТ та бальнеотерапії покращує імунорегуляторний ефект ВТ. При цьо-

му відбувається нормалізація рівня ЦІК (розбіжності з показниками донорів ($5,2 \pm 0,2$) мг/мл — несуттєві, $P<0,5$), кількості CD20+(В-лімфоцитів) (у групі здорових — ($17,1 \pm 0,9$) %) та ін.

Заслуговує на увагу питання про динаміку автоімунних реакцій. Результати наших досліджень довели, що до кінця курсу лікування в усіх хворих зростає кількість автоантитіл до тканин міокарда, мозку і судин. Можливо, це збільшення можна розглядати як перехідну реакцію з боку досліджуваних органів на курс терапії. Водночас, ця реакція у хворих контрольної групи була дещо більшою, ніж у хворих, які одержували ВТ-терапію. Крім того, аналіз індексу сенсibilізації показав, що у хворих контрольної групи до кінця курсу зростає сенсibilізація до тканин міокарда і мозку: Аміок./Асуд.=1,8, Амозк./Асуд.=1,2, тимчасом як у хворих 2-ї групи величини цих

індексів дорівнюють 1,2 та 0,7, а у хворих 3-ї групи — 1,0 і 0,6 відповідно.

Залучення ВТ-терапії до реабілітаційного комплексу сприяє відновленню регуляторної ланки імунної відповіді, компенсації недостатності неспецифічних імунних механізмів захисту за рахунок збільшення рівня природних клітин-кілерів (NK-клітин та ін.).

Під впливом ВТ-терапії показники ліпідного обміну мали чітку позитивну динаміку нормалізуючого характеру. Так, підвищені до лікування показники загального холестерину знизились у 76,0 %, β -ліпопротеїдів — у 58,3 %, α -холестерину — у 52,0 % хворих. Більш ніж удвічі у 68,6 % хворих зросла фібринолітична активність, знизився рівень фібриногену. Виявлено позитивний ефект ВТ-терапії по відношенню до підвищених на початку лікування показників глюкози крові. У середньому

зниження цього показника було 15,1 %. Слід зазначити, що значуща нормалізація показників, які характеризують ліпідний обмін, згортальну та фібринолітичну систему крові, відзначалася при комплексному використанні фізичних факторів.

Висновки

Вперше вивчено механізми лікувальної дії ВТ-терапії, застосованої у самостійному режимі та в комплексі з бальнеотерапією у хворих з ДЕ I-II ст. з урахуванням клініко-патологічних особливостей захворювання й порівняно з контрольною групою. Одержані нові дані про вплив ВТ-терапії на функціональний стан нервової, серцево-судинної, імунної та біохімічної систем свідчать про сано- та патогенетичний ефекти цього методу реабілітації й обґрунтовують його диференційоване використання у лікувально-профілактичних установах України.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ежов В. В.* Методи фізіотерапії в реабілітації больных с доинсультными формами сосудистых заболеваний головного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. — Симферополь, 1994. — 319 с.

2. *Белова А. Н.* Нейрореабилитация: Руководство для врачей. — М.: Антидор, 2000. — 568 с.

3. *Самосюк І. З., Чухраєв М. В., Самосюк Н. І.* Нові методики фізіотерапії та апаратура для їх реалізації в медичній реабілітації // *Вестник физиотерапии и курортологии.* — 2002. — № 4. — С. 4-5.

4. *Шмакова І. П.* Сучасні технології фізіотерапії // *Інтегративна антропологія.* — 2003. — № 2. — С. 64-68.

5. *Шмакова І. П., Гажий І. Н., Шаповалова А. А.* Церебральная физиотерапия — актуальное направление в реабилитации больных с патологией нервной и сердечно-сосудистой систем // *Вестник физиотерапии и курортологии.* — 1999. — № 4. — С. 58-62.

6. *Використання частотно-модульованої магнітолазерної терапії в комплексному лікуванні ішемічного інсульту в гострому періоді: Метод. рекомендації* // МОЗ України, Укр. Центр наук.-мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи / І. З. Самосюк, Ю. І. Головченко, М. Є. Поліщук та ін. — К., 2002. — 21 с.

7. *Зоярнюк О. С.* Застосування мезодіенцефальної електро модуляції на санаторно-курортному етапі реабілітації хворих, що перенесли ішемічний інсульт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2004. — 20 с.

8. *Пономаренко Г. Н., Турковский И. И.* Биофизические основы физиотерапии. — СПб.: ВмедА, 2003. — 152 с.

9. *Терапия электромагнитными волнами миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия, МРТ, ИВТ): Науч.-практ. материалы по применению физических факторов в клинической и курортной практике* / И. З. Самосюк,

Н. В. Чухраев, Г. Е. Шимков, А. В. Бицон. — К.: Мед. ин. тех., 1999. — 106 с.

10. *Медична реабілітація та приватна фізіотерапія* / В. В. Кенц, І. П. Шмакова, Є. О. Косоверов, О. В. Паненко: Навч. посібник. — Одеса: «Резон 2000», 2001. — 170 с.

11. *Зенков Л. Р., Ронкин М. А.* Функциональная диагностика нервных болезней. — М.: Медицина, 1991. — 640 с.

12. *Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В.* Биохимические исследования в клинике. — Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1981. — С. 187-196, 205-208.

13. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник* / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.; Под ред. В. В. Масленникова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

14. *Пинчук В. Г., Глузман Д. Ф., Надгорная В. А.* Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии. — М.: Медицина, 1990. — 232 с.

15. *Иммунологические критерии эффективности курортного лечения ревматических заболеваний суставов: Метод. рекомендации* / А. Г. Литвиненко, Е. С. Павлова. — Одесса, 1987.

16. *Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol* / M. Digeon et al. // *J. Immunol. methods.* — 1977. — N 16. — P. 165-183.

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

18. *Гельман В. Я.* Медицинская информатика: Практикум. — СПб.: Питер, 2001. — 320 с.

УДК 616.831-005.-085.844

І. П. Шмакова, Я. С. Афанасєва

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИСОКОТОНОВОЇ ТЕРАПІЇ В РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ I-II СТУПЕНЯ

У дослідженнях на хворих з дисциркуляторною енцефалопатією I-II ст. змішаного генезу за допомогою клініко-неврологічних, функціональних, імунологічних, біохімічних методів доведена ефективність високотонкової терапії (апарат HiTop-184, Німеччина). Про це свідчать статистично вірогідний, порівняно з контрольною групою, регрес скарг і клінічних проявів захворювання, покращання мозкового кровообігу, біоелектричної активності головного мозку й електрокардіографічних показників. Отримано виразний імуномодулюючий ефект, який характеризувався нормалізацією Т-клітинної ланки імунної відповіді, зниженням рівня ЦІК, імунопатологічних реакцій, компенсацією неспецифічних імунних механізмів захисту за рахунок збільшення рівня природних клітинкілерів (NK-клітин та ін.).

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, клініко-функціональні, імунологічні, біохімічні показники, високотонова терапія.

UDC 616.831-005.-085.844

I. P. Shmakova, Ya. S. Afanasyeva

HIGH TONE THERAPY EFFICACY IN REHABILITATION OF PATIENTS SUFFERING FROM DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY OF I-II DEGREE

Efficacy of high tone therapy (HiTop-184, Germany) was proved by studies of patients with dyscirculatory encephalopathy of I-II degree of mixed genesis by using clinical, neurological, functional, immunological and biochemical methods of studies. It was characterized by statistically reliable compared with a control group regression of complaints and clinical manifestations of the disease, improvement of the cerebral circulation, bioelectrical activity of the brain and electrocardiographic indices. There was achieved a marked immunomodulating effect that was characterized by normalization of T-cell link of the immune response, decreased level of CIC, immunologic reactions as well as compensation mechanisms of defense at the expense of increased level of natural cells-killers (NK-cells, etc).

Key words: dyscirculatory encephalopathy, clinical and functional, immunologic, biochemical indices, high tone therapy.

АДЕНІЛОВІ НУКЛЕОТИДИ МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ЩУРІВ ПРИ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ І ЗАСТОСУВАННІ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ — ГЕРМАКОРДУ

Одеський державний медичний університет

Мітохондрії посідають центральне місце у генерації енергії клітин, яка використовується організмом для його повноцінного функціонування. Особливо це стосується серцевого м'яза, який характеризується високим рівнем енергетичного обміну, а його специфічна функція пов'язана з великою витратою енергії [1]. Не дивно, що ціла низка токсинів, якій притаманна тропність до мітохондрій, пригнічує тканинне дихання, окиснювальне фосфорилування і, як наслідок, синтез макроергічних фосфатів, що призводить до зменшення кардіопротекторного ресурсу міокарда й, зрештою, — до апоптозу [2].

Основне джерело енергії для міокарда — аденілові нуклеотиди (АН), які у тканинах тварин знаходяться у вигляді аденозин-5'-фосфатів [3]; АТФ має два, а АДФ — один макроергічний зв'язок. У АМФ відсутні макроергічні сполуки. При гідролізі одного такого зв'язку вивільнюється 30,6 кДж вільної енергії [4]. Основний шлях утворення АМФ — його синтез “de novo” з аміаку, фосфату та простих органічних сполук [3; 5]. Запасним шляхом поповнення АМФ є його синтез із аденіну й аденозину, що має особливе значення для міокарда [6]. Утворення АДФ у тканинах відбувається за рахунок прямої аденілатциклазної реакції: АТФ + АМФ \leftrightarrow 2АДФ [4]. Окрім розглянутих вище основних шляхів утворення АМФ і АДФ, їх поповнення може відбуватися за рахунок розщеплення АТФ на АДФ і ортофосфат або АМФ й пірофосфат; креатинфосфату, катаболізму нуклеїнових кислот та інших сполук, до складу яких входять АН. Рівень АТФ у клітині підтримується за рахунок таких механізмів: окиснювального фосфорилування, яке дає 80–90 % АТФ; субстратного фосфорилування при окисненні гліцерин-альдегід-3-монофосфату й α -кетоглутарату, дегідратації 2-монофосфогліцеринової кислоти; фосфоролітичного розриву зв'язків С-S, С-C, С-N [7; 8]. Рівень АТФ у різних органах і тканинах неоднаковий. За вмістом АТФ органи поділяються таким чином: скелетні м'язи, міокард, печінка, а потім

— мозок. Отже, за вмістом АТФ серед внутрішніх органів міокард посідає перше місце, де концентрація АТФ, за даними різних авторів, дорівнює від 60 до 80 % сумарного вмісту АН. Решта їхньої кількості пов'язана з білками та субклітинними структурами. У серцевому м'язі понад 70 % АН від загальної їх кількості міститься у мітохондріях [9]. Водночас відомо, що в основі розвитку міокардіодистрофії лежить невідповідність між споживанням й відновленням енергії у мітохондріях міокарда. Патологічні стани, які спричинюють таку невідповідність, при їх значній різноманітності, можуть бути поділені на 3 групи. Перша група пов'язана зі зменшенням надходження до міокарда речовин, кисню, субстратів окиснення чи вітамінів, необхідних для утворення та утилізації енергії, друга — з порушенням клітинного дихання, окиснювального фосфорилування та трансмембранного обміну катіонів; третя — об'єднує патологічні стани, при яких невідповідність між витратою і відновленням енергії зумовлена значними енерговитратами у зв'язку з надмірним навантаженням [10].

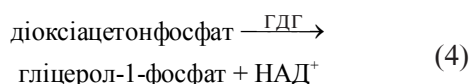
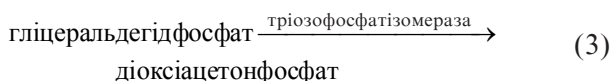
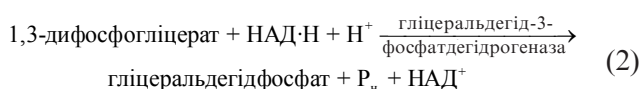
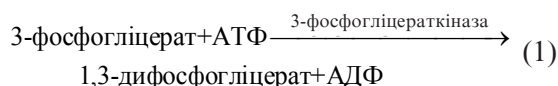
Виходячи з викладеного, **метою** даної роботи було вивчення динаміки вмісту АН у серцевому м'язі щурів при розвитку експериментальної міокардіодистрофії та його корекції за допомогою нової біологічно активної речовини (БАР) — МІГУ-6 (магній-оксіетилідендіфосфонатогерманату).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на 160 щурах лінії Вістар масою 200–220 г, які перебували в стандартних умовах віварію. Дослідні тварини були розподілені на 16 груп по 10 особин у кожній. Окрім контрольної групи, на якій вивчали вихідні дані вмісту АН у міокарді, на трьох групах тварин досліджували показники при розвитку міокардіодистрофії; на наступних 4 групах — післядію, тобто часові параметри довільного відновлення вмісту макроергічних фосфатів; на 4 групах вивчали профілактичну та ще на 4 групах — лікувальну дію МІГУ-6

(гермакорду). Відтворення міокардіодистрофії та виділення мітохондрії з серцевого м'яза проводили раніше описаним методом [11]. Гермакорд вводили внутрішньоочеревинно з профілактичною метою (за 1 год до введення ізадрину) протягом усього експерименту (7 діб), а з лікувальною — після завершення моделювання міокардіодистрофії до відновлення до вихідних величин вмісту АН; БАР вводилася дозами 1/10 (37 мг/кг) та 1/20 (18,5 мг/кг) ЛД₅₀.

Кількісне визначення вмісту АН у мітохондріях серцевого м'яза проводили з використанням стандартних реактивів "Test Combination" (Німеччина). При цьому в результаті послідовних реакцій:

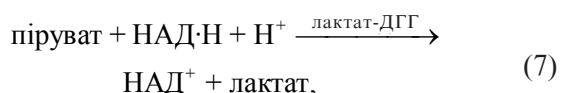
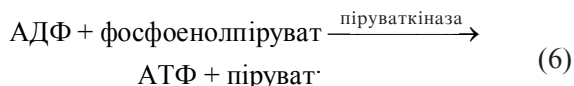


виникає убування АТФ [12]. Кількість АТФ, що прореагувала у фосфогліцераткіназній реакції, еквімолярна убування НАД·Н, який реєстрували спектрофотометрично. Вміст АТФ (С) розраховували за формулою:

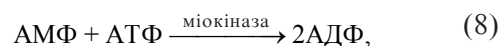
$$C = \frac{\Delta E \cdot V \cdot 65}{6,22}, \quad (5)$$

де ΔE — убування екстинції; V — об'єм інкубаційного середовища в кюветі; 65 — коефіцієнт перерахунку на 100 мг мітохондрій; 6,22 — коефіцієнт мікромольної екстинції окисненої форми НАД⁺ при $\lambda=340$ нм.

Суть методу, за яким визначався вміст АДФ і АМФ, полягає в тому, що на першому етапі:



в результаті піруваткіназної реакції реєструвався убування НАД·Н, еквімолярний кількості АДФ, а на другому етапі:



в результаті міокіназної реакції — 1/2 АМФ (на 1 мкмоль АМФ утворюється 2 мкмолі НАД⁺) [13].

Вміст (С) АДФ розраховували за формулою:

$$C = \frac{(E_1 - E_2) \cdot V \cdot 15,5}{6,22}, \quad (9)$$

де $(E_1 - E_2)$ — різниця екстинцій; V — об'єм інкубаційної суміші в кюветі на першому етапі (2,44 мл); 15,5 — коефіцієнт перерахунку на 100 мг мітохондрій.

Вміст (С) АМФ розраховували за формулою:

$$C = \frac{(E_2 - E_3) \cdot V \cdot 15,5}{6,22 \cdot 2}, \quad (10)$$

де $(E_2 - E_3)$ — різниця екстинцій; V — об'єм інкубаційної суміші в кюветі на другому етапі (2,46 мл).

Вміст АТФ, АДФ та АМФ виражали у мікромольх на 100 мг мітохондрій. Також розраховували суму АН. Аденілатний заряд виражали у вигляді коефіцієнта Аткінсона (КА) [14]. Результати досліджень обчислювалися за допомогою ІВМ з використанням програм "Statgraf".

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показників енергетичного метаболізму серцевого м'яза інтактних щурів свідчать, що сума АН (або нуклеотидний пул) має стійке закономірне співвідношення, а саме: на частку АТФ припадає близько половини АН, АДФ — 1/4 частина, а АМФ — тільки 1/6. Об'єктивним критерієм активності цього співвідношення є показник аденілатного заряду, або КА. Він розраховується за формулою:

$$KA = \frac{\text{вміст АТФ} + 1/2 \text{ вмісту АДФ}}{\text{сума АН}} \cdot (11)$$

Як правило, він дорівнює приблизно 0,7 — не тільки для теплокровних тварин, а й для людини теж. Наші експерименти підтвердили існуючі факти (табл. 1).

Розвиток міокардіодистрофії за даною методикою, а також побічний контроль скоротливої функції та електрофізіологічні дослідження переконливо свідчать, що у серцевому м'язі розвиваються виразні, а найголовніше — стабільно повторювані зміни вмісту макроергічних фосфатів, який є одним з основних біосубстратів окиснювальних і біосинтетичних процесів [15].

На 3-тю добу розвитку міокардіодистрофії загальна сума АН ще не змінювалася, на вихід-

Динаміка змін нуклеотидного пулу у мітохондріях серця щурів при розвитку експериментальної міокардіодистрофії та його довільному відновленні, мкмоль на 100 мг мітохондрій

№ з/п	Умови експерименту	Стат. показники	АТФ	АДФ	АМФ	Сума АН	Коефіцієнт Аткинсона
1.	Контроль	$M \pm m$ %	1,871±0,018 100,0	0,920±0,019 100,0	0,530±0,015 100,0	3,321±0,029 100,0	0,700±0,004 100,0
Міокардіодистрофія (доба розвитку):							
2.	3-тя	$M \pm m$ % (2-1)	2,148±0,021 +14,8*	0,731±0,015 -20,5*	0,592±0,017 +11,7	3,471±0,035 +4,5	0,720±0,003 +2,8
3.	5-та	$M \pm m$ % (3-1)	1,289±0,019 -31,1*	0,684±0,012 -25,6*	0,698±0,018 +31,7*	2,671±0,030 -19,6*	0,610±0,004 -12,9
4.	7-ма	$M \pm m$ % (4-1)	1,016±0,016 -45,7*	0,622±0,014 -32,4*	0,834±0,021 +57,3*	2,472±0,029 -25,6*	0,540±0,005 -22,9*
Післядія (доба):							
5.	7-ма	$M \pm m$ % (5-1)	1,113±0,020 -40,5*	0,695±0,012 -24,5*	0,796±0,022 +49,8*	2,604±0,031 -21,6*	0,560±0,003 -20,0*
6.	10-та	$M \pm m$ % (6-1)	1,396±0,022 -25,4*	0,766±0,013 -16,7*	0,661±0,011 +24,7*	2,823±0,027 -15,0*	0,630±0,005 -10,0
7.	12-та	$M \pm m$ % (7-1)	1,637±0,011 -12,5	0,826±0,014 -10,2	0,595±0,017 +12,3	3,058±0,029 -7,9	0,670±0,006 -4,3
8.	14-та	$M \pm m$ % (7-1)	1,755±0,013 -6,2	0,987±0,016 +7,3	0,447±0,015 -15,7*	3,189±0,022 -4,0	0,700±0,007 0

Примітка. В табл. 1–3: * — вірогідність $P < 0,05$.

ному рівні залишався і коефіцієнт співвідношення. Проте як компенсаторна реакція в цей період дещо підвищується вміст АТФ і зменшується вміст АДФ ($P < 0,05$). З часом ці зміни посилюються: на 5-ту добу розвитку патології сума АН вірогідно зменшується на 19,6%. На 1/3 зменшується вміст АТФ, на 1/4 — АДФ, проте вміст АМФ, яка є «розмінною монетою», підвищується на 1/3. Незважаючи на це, співвідношення різних компонентів АН залишається стабільним, хоча з'являється тенденція до його зміни. Сьома доба у наших дослідах була найвиразнішою: спостерігалася різка дискоординація співвідношення АН, наполовину зменшувався вміст АТФ (див. табл. 1); її було використано нами як «точку відліку» для вивчення терміну довільного відновлення вмісту АН і впливу нової БАР — гермакорду.

Згідно з проведеними дослідженнями, після піку розвитку міокардіодистрофії (7-ма доба) починається інволюція досліджуваних показників. Важливо зауважити, що майже протягом тижня суттєвих змін вмісту АН не спостерігалася. Тільки на 7-му добу спостереження «післядії» розпочинається відновлення вмісту АН та їх співвідношення, проте це дійсно тільки тенденція. Протягом наступного тижня спостерігається продовження відновлення вмісту макроергічних фосфатів, і до кінця тижня (14-та доба спостереження) їхній вміст повністю відновився. Таким чином, для повного відновлення вмісту АН після розвитку експериментальної міокардіодистрофії було потрібно 2 тиж.

Одержані дані — важливий орієнтир для вивчення фармакологічної дії МІГУ-6, тобто його профілактичних і лікувальних властивостей.

Введення препарату різними дозами з профілактичною метою довело, що сполука справляє ефективну дію. На 3-тю добу розвитку міокардіодистрофії та паралельного введення МІГУ-6 не спостерігалася тих змін вмісту та співвідношення АН, які виникали у дослідах без введення БАР (табл. 2). За ефективністю дози 1/20 і 1/10 ЛД₅₀ майже не відрізнялися, хоча детальний аналіз засвідчив, що доза 1/10 ЛД₅₀ вирівнювала усі досліджувані показники. Доза 1/20 ЛД₅₀ була менш ефективною (наприклад, вміст АДФ до контролю не відновлювався). Проте, порівнюючи дві дози і враховуючи, що вони відрізняються між собою вдвічі, можна припустити, що така перевага несуттєва. Досліди продемонстрували, що гермакорд при профілактичному застосуванні на фоні міокардіодистрофії запобігає зменшенню вмісту макроергічних фосфатів, дискоординації співвідношення окремих компонентів, а найголовніше, що при цьому КА зовсім не змінювався. Це дало підставу вивчати лікувальну ефективність МІГУ-6 при міокардіодистрофії.

З лікувальною метою сполуку починали вводити на 7-му добу розвитку міокардіодистрофії, тобто на піку реєстрації найвиразніших змін показників вмісту АН. Результати експерименту засвідчили, що гермакорд чинить ефективну лікувальну дію при експеримен-

Динаміка змін нуклеотидного пулу у мітохондріях міокарда при розвитку експериментальної міокардіодистрофії та профілактичному введенні МІГУ-6, мкмоль на 100 мг мітохондрій

№ з/п	Умови експерименту	Стат. показники	АТФ	АДФ	АМФ	Сума АН	Коефіцієнт Аткінсона
1.	Контроль	M±m %	1,871±0,018 100,0	0,920±0,019 100,0	0,530±0,015 100,0	3,321±0,029 100,0	0,700±0,004 100,0
Міокардіодистрофія на фоні введення МІГУ-6 (доба розвитку):							
2.	3-тя (18,5 мг/кг)	M±m % (2-1)	1,630±0,032 -12,9	0,793±0,024 -13,8*	0,595±0,019 +12,3	3,018±0,037 -9,1	0,670±0,006 -4,3
3.	7-ма (18,5 мг/кг)	M±m % (3-1)	2,138±0,027 +14,2	0,758±0,027 -17,6*	0,582±0,017 +9,8	3,478±0,040 +4,7	0,720±0,007 +2,8
4.	3-тя (37,0 мг/кг)	M±m % (4-1)	1,674±0,020 -10,5	0,858±0,021 -6,7	0,543±0,018 +2,4	3,075±0,035 -7,4	0,680±0,005 -2,9
5.	7-ма (37,0 мг/кг)	M±m % (5-1)	2,174±0,025 +16,2*	0,986±0,022 +7,2	0,456±0,013 -14,0*	3,616±0,038 +8,9	0,730±0,006 +4,3

Динаміка змін нуклеотидного пулу у мітохондріях міокарда при розвитку експериментальної міокардіодистрофії та лікувальному введенні МІГУ-6, мкмоль на 100 мг мітохондрій

№ з/п	Умови експерименту	Стат. показники	АТФ	АДФ	АМФ	Сума АН	Коефіцієнт Аткінсона
1.	Контроль	M±m %	1,871±0,018 100,0	0,920±0,019 100,0	0,530±0,015 100,0	3,321±0,029 100,0	0,700±0,004 100,0
2.	Міокардіодистрофія (7-ма доба)	M±m % (2-1)	1,016±0,016 -45,7*	0,622±0,014 -32,4*	0,834±0,021 +57,3*	2,472±0,029 -25,6*	0,540±0,005 -22,9*
Після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (доба застосування):							
3.	3-тя (18,5 мг/кг)	M±m % (3-1) % (3-2)	1,407±0,027 -24,8* +38,5*	0,771±0,021 -16,2* +23,9*	0,701±0,022 +32,3* -16,0*	2,879±0,027 -13,3* +16,5*	0,620±0,006 -11,4* +14,8*
4.	5-та (18,5 мг/кг)	M±m % (4-1) % (4-2)	1,780±0,026 -4,9 +75,2*	0,870±0,024 -5,4 +39,9*	0,635±0,021 +19,8* -23,9*	3,285±0,031 -1,1 +32,9*	0,670±0,006 -4,3 +24,1*
5.	3-тя (37,0 мг/кг)	M±m % (5-1) % (5-2)	1,459±0,029 -22,0* +43,6*	0,806±0,020 -12,4* +29,6*	0,588±0,014 +10,9 -29,5*	2,853±0,033 -14,1* +15,4*	0,650±0,006 -7,2 +20,4*
6.	5-та (37,0 мг/кг)	M±m % (6-1) % (6-2)	1,805±0,030 -3,5 +77,6*	0,911±0,027 -1,0 +46,5*	0,584±0,015 +10,2 -30,0*	3,300±0,029 -0,6 +33,5*	0,680±0,003 -2,2 +25,9*

тальній міокардіодистрофії (табл. 3). Вже на 3-тю добу його введення дозою 1/20 ЛД₅₀ на фоні патології вміст АДФ збільшився на 38,5 % (P<0,05); вміст АМФ відповідно зменшився на 16,0 % (P<0,05), що призвело до загального збільшення АН на 16,5 % (P<0,05) та КА — на 14,8 % (P<0,05).

Доза 1/10 ЛД₅₀ на 3-тю добу лікувального застосування була ефективнішою. Так, вміст АТФ вірогідно збільшився на 43,6 %, АДФ — на 29,6 % (P<0,05), вміст АМФ зменшився аж на 29,5 % (P<0,05). Відновлення загальної суми АН при введенні препарату дозою 1/10 ЛД₅₀ суттєво не відрізнялося від показників відновлення при дозі 1/20 ЛД₅₀, хоча КА у першому випадку відновлювався на 14,8 % (P<0,05), а у другому — на 20,4 % (P<0,05).

На 5-ту добу спостереження при введенні сполуки дозою 1/10 ЛД₅₀ всі компоненти аденілатного пулу нормалізувались і не відрізнялися від показників інтактних тварин. При введенні МІГУ-6 дозою 1/20 ЛД₅₀ у той самий проміжок часу всі показники також вірогідно не відрізнялися від контролю, проте вміст АМФ ще залишався вірогідно підвищеним на 19,8 % (P<0,05). Важливим фактом, доведеним дослідженнями, є те, що при лікувальному застосуванні гермакорду відновлення вмісту АН й їх складових відбувається на 5-ту добу, а при довіральному відновленні — тільки на 14-ту.

Висновки

1. Встановлено, що запропонована експериментальна модель міокардіодистрофії на піку

розвитку (7-ма доба) спричинює суттєве зменшення сумарного вмісту аденилових нуклеотидів (на 25,6 %, $P < 0,05$). При цьому найлабільнішим є вміст АТФ, кількість якого зменшилася на 45,7 % ($P < 0,05$), тобто майже удвічі. Це призводило до дискоординації співвідношення різних фракцій, про що свідчить зменшення коефіцієнта Аткинсона на 22,9 % ($P < 0,05$).

2. Спостереження динаміки довільного відновлення пулу аденилових нуклеотидів довело, що воно починається на 7-му добу, а повне відновлення, порівняно з контролем, відбувається тільки на 12–14-ту добу з моменту завершення формування міокардіодистрофії.

3. До речі, одержані результати за часом збігаються з раніше проведеними дослідженнями [11], які свідчать, що саме у цей період відновлюється тканинне дихання, окиснювальне фосфорилювання та їх спряження. Саме ці процеси у мітохондріях є витоком синтезу АН.

4. Профілактичне введення гермакорду, паралельно з дією факторів, які спричинили міокардіодистрофію, протягом усього експерименту (7 діб) довело, що ця сполука запобігає зменшенню вмісту АН та утримує на рівні контрольних величин співвідношення різних фракцій, про що свідчить незмінна величина коефіцієнта Аткинсона. Проте слід відмітити, що вміст АДФ все ж таки вірогідно зменшувався на 13,8 % ($P < 0,05$) при дозі 1/20 ЛД₅₀ та на 17,6 % ($P < 0,05$) при дозі 1/10 ЛД₅₀. Якихось переваг ефективності при введенні обох доз не виявлено, що дає можливість припустити доцільність застосування дози 1/20 ЛД₅₀.

5. Введення досліджуваної сполуки з лікувальною метою, починаючи з 7-ї доби розвитку міокардіодистрофії, виявило її виразну фармакотерапевтичну активність. Вже на 5-ту добу дослідження загальний вміст АН та окремих фракцій повертався до контрольних величин, вірогідно вирівнювався й коефіцієнт Аткинсона. Не простежувалося також відмінності у виразності дії та термінах відновлення пулу аденилових нуклеотидів при застосуванні обох доз гермакорду. Слід також відзначити, що саме у цей проміжок часу відновлювалося тканинне дихання та окиснювальне фосфорилювання [11].

6. Таким чином, гермакорд суттєво впливає на загальний вміст аденилових нуклеотидів та окремих фракцій у мітохондріях серцевого м'яза при експериментальній міокардіодистрофії. Нормалізація однієї з важливих ланок енергетичного забезпечення діяльності серця підкреслює позитивні властивості нової сполуки — гермакорду.

1. *Szewczyk A., Wojtczak L.* Mitochondria as a Pharmacological Target // *Pharmacolog. Rev.* — 2002. — N 54. — P. 101-127.

2. *Wallace K. B., Starkov A. A.* Mitochondrial targets of drug toxicity // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2000. — N 40. — P. 353-388.

3. *Фердман Д. Л.* Биохимия адениловых кислот // *Укр. біохім. журнал.* — 1963. — Т. 35, № 1. — С. 129-152.

4. *Гончарова Н. В., Евстигнеев В. Б.* Электронное строение фосфатов в связи с проблемой синтеза и использования АТФ // *Биофизика.* — 1979. — Т. 24, № 1. — С. 9-14.

5. *Neelakandan P. P., Hariharan M., Ramaiah D.* Synthesis of a novel cyclic donor-acceptor conjugate for selective recognition of ATP // *Org. Lett.* — 2005. — N 7 (26). — P. 5765-5773.

6. *A novel ATP regeneration system using polyphosphate-AMP phosphotransferase and polyphosphate kinase / A. Kameda, T. Shiba, Y. Kawazoe et al. // J. Biosci. Bioeng.* — 2001. — Vol. 91, N 6. — P. 557-620.

7. *Stanley W. C., Recchia F. A., Lopaschuk G. D.* Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart // *Physiol. Rev.* — 2005. — Vol. 85, N 3. — P. 1093-1129.

8. *Mitochondrial ATPase and high-energy phosphates in failing hearts / J. Liu, C. Wang, Y. Murakami et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — Vol. 281, N 3. — P. 1319-1326.

9. *Bioenergetic in cardiac hypertrophy: mitochondrial respiration as a pathological target of NO / L. Dai, P. S. Brookes, V. M. Darley-Usmar, P. G. Anderson // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — Vol. 281, N 6. — P. 2261-2269.

10. *Weiss R. G., Gerstenblith G., Bottomley P. A.* ATP flux through creatinine kinase in the normal, stressed and failing human heart // *PNAS.* — 2005. — Vol. 102, N 3. — P. 808-813.

11. *Годован В. В., Кресюн В. Й., Сейфуліна І. Й.* Тканинне дихання та окиснювальне фосфорилювання у мітохондріях серця при експериментальній міокардіодистрофії та її медикаментозній корекції // *Одес. мед. журнал.* — 2006. — № 3. — С. 13-17.

12. *Jaworek D., Gruber W., Bergmeyer H. U.* Adenosin-5'-triphosphat. Bestimmung mit 3-phosphoglycerat-kinase // *Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse: 3 ed.* — Verlag Chemic Weinheim, 1974. — S. 2147-2151.

13. *Jaworek D., Gruber W., Bergmeyer H. U.* Adenosin-5'-diphosphat und Adenosin-5'-monophosphat / *Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse: 3 ed.* — Verlag Chemic Weinheim, 1974. — S. 2178-2181.

14. *Кресюн В. И.* Нарушения обеспечения мозга макроэргами при хроническом стрессе и их коррекции психотропными средствами // *Бюл. експерим. биол. и мед.* — 1983. — Т. 156, № 9. — С. 72-74.

15. *Mechanisms for Increased Glycolysis in the Hypertrophies Rat Heart / L. Nascimben, J. S. Ingwall, B. H. Lorell et al. // Hypertension.* — 2004. — Vol. 44, N 5. — P. 662-667.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, В. Й. Кресюн

АДЕНИЛОВІ НУКЛЕОТИДИ МІТОХОНДРІЙ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ЩУРІВ ПРИ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ І ЗАСТОСУВАННІ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ — ГЕРМАКОРДУ

Наведено результати наступної серії експериментів з вивчення ефективності профілактичного і лікувального застосування нової біологічно активної речовини (БАР) — магній-оксіетилідендифосфонатогерманату (МІГУ-6, або гермакорд) при експериментальній міокардіодистрофії. Встановлено, що на піку розвитку модельованої у щурів міокардіодистрофії (7-ма доба) відбувалося істотне зменшення сумарного вмісту аденилових нуклеотидів у мітохондріях серцевого м'яза, що призводило до дискоординації співвідношення окремих фракцій. Профілактичне введення гермакорду істотно запобігало даним змінам. При лікувальному застосуванні гермакорду, незалежно від дози, що вводиться на піку розвитку патології, досліджувані показники відновлювалися до вихідного рівня інтактних тварин уже на 5-ту добу, тимчасом як при нелікованої міокардіодистрофії — тільки на 14-й день. Ці дані корелюють з отриманими раніше результатами з вивчення тканинного дихання, окисного фосфорилювання та їхнього спряження. Нормалізація однієї з важливих ланок енергетичного забезпечення діяльності серця підкреслює позитивні властивості нової сполуки.

Ключові слова: міокардіодистрофія, нуклеотидний пул, мітохондрії, магній-оксіетилідендифосфонатогерманат.

UDC 615.225.2:615.31:547.419.5

V. V. Godovan, V. I. Kresyun

ADENYLATE NUCLEOTIDES OF RATS' CARDIAC MUSCLE MITOCHONDRIA AT MYOCARDIAL DYSTROPHY AND NEW BAS — GERMACORD APPLICATION

The results of the next series of experiments on the study of efficiency of prophylactic and medical application of new BAS — magnesium-oxyethylindiphosphonategermanate (MIGU-6 or germacord) at experimental myocardial dystrophy are given in the article. It is established that at the peak of development of modeling myocardial dystrophy in rats (7th day) the substantial reduction of total level of adenylate nucleotides in cardiac muscle's mitochondria was observed, that brought to discorrelation of certain fractions. Germacord prophylactic introduction substantially prevented these changes. At germacord medical introduction, regardless of the dose entered at the peak of the pathology development, the studied indices were restored up to the initial level of control animals already on the 5th day, while at untreated myocardial dystrophy — only on the 14th day. These data correlate with the results obtained before on the study of the tissue respiration, oxidizing phosphorylation and their coupling. Normalization of one of important links of the cardiac activity power supply underlines positive properties of a new compound.

Key words: myocardial dystrophy, nucleotide pool, mitochondria, magnesium-oxyethylindiphosphonategermanate.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 08204;
- для індивідуальних передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

УДК 616.62-008.22:616.379-008.64

Ф. І. Костєв, д-р мед. наук, проф.,
Р. Р. Антонів

ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Одеський державний медичний університет

Функціональні розлади сечовипускання протягом тривалого часу відомі як проблема, пов'язана з цукровим діабетом, хоча кількість літератури з даного питання незначна і представлена, як правило, даними іноземних дослідників [1–4]. Найвні публікації [5–12] присвячені розробці загальних проблем цукрового діабету в урології та питанням передопераційної підготовки, однак поглиблені дослідження у пацієнтів із запальними ускладненнями відсутні. Роль сечової інфекції в клінічному перебігу порушень функції нижніх сечових шляхів у хворих із діабетичною нейропатією вивчена поки що недостатньо. Нейрогенна дисфункція сечового міхура зазвичай обговорюється в літературі як проблема, пов'язана з такими хронічними станами й захворюваннями, як ушкодження спинного мозку, м'язова дистрофія й розсіяний склероз [13; 14]. Тим часом виникла необхідність пошуку нових об'єктивних критеріїв для вивчення причин дизурії, що дозволить обрати оптимальну тактику лікування хворих із функціональними розладами сечовипускання з супровідним цукровим діабетом 2-го типу [15].

За визначенням М. І. Балаболкіна, цукровий діабет — це клінічний синдром хронічної гіперглікемії й глюкозурії, зумовлений абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю, що призводить до порушення обміну речовин, ураження судин (ангіопатії), нервів (нейропатії) та патологічних змін у різних органах і тканинах [16].

Точно оцінити поширеність цукрового діабету (ЦД) у наш час неможливо, оскільки в багатьох країнах відсутні діабетологічні реєстри. Однак ЦД вважають «неінфекційною епідемією», що охопила понад 150 млн чоловік у світі (до 2010 р. прогнозується 220 млн хворих). Тільки в РФ на цукровий діабет хворіють 8 млн чоловік [17]. У США нині налічується понад 16 млн хворих на ЦД. Частка цукрового діабету 2-го типу, за новітніми даними, становить близько 95 %, а цукрового діабету 1-го типу — лише 5 % від загальної кількості хворих. Захворюваність на ЦД 1-го типу найвища в розвинених країнах і коливається від 10:100 000 (в Австрії, Великобританії, Франції) до 30:100 000 чоловік на рік (у Фінляндії й на острові Сардинія в Італії) [18]. В Україні за-

реєстровано майже 1 млн хворих на ЦД (близько 2 % усього населення), причому епідеміологічними дослідженнями доведено, що насправді цей показник більший у 2–3 рази [19].

При ЦД обох типів виникає низка ускладнень, характерних для даних захворювань. Ризик розвитку ускладнень зростає з тривалістю діабету. Порушення обміну речовин при ЦД тією чи іншою мірою призводить до ураження всіх органів і систем. Нейропатія — найбільш ранній прояв діабетичних ускладнень у хворих із ЦД 2-го типу, найпоширенішою формою якої є полінейропатія.

Існують такі форми нейропатії: центральна, периферична, мононейропатична і автономна. Полінейропатія — типове діабетичне ураження периферичних нервів. Хворих турбують поколювання, оніміння, мерзлякуватість стоп або відчуття печіння, болю в кінцівках [20].

Крім соматичної, розвивається також автономна нейропатія. Наприклад, при серцево-судинній формі автономної нейропатії характерним є раптове зниження артеріального тиску, безболісний інфаркт

міокарда, серцебиття й навіть раптова смерть. Ураження блукаючого нерва супроводжується спочатку зниженням частоти синусового ритму, а потім розвивається синусова тахікардія. Для шлунково-кишкової форми характерне здуття живота, парез жовчного міхура, пронос, порушення функції стравоходу, запори, інколи — нетримання калу, при сечостатевої формі спостерігається затримка сечовипускання (через атонію сечового міхура) та порушення статевої функції. Для автономної нейропатії характерними є також безсимптомна гіпоглікемія й порушення функції потовиділення (пітливість обличчя й верхньої половини тулуба під час їди). Отже, автономна нейропатія, знижуючи активність симпатoadреналової системи, маскує ранні симптоми гіпоглікемії при діабеті, що нерідко призводить до не прогнозованих тяжких гіпоглікемії на фоні інсулінотерапії [18; 20; 21].

Одним із проявів автономної діабетичної нейропатії є діабетична цистопатія, яка і визначає ступінь функціональних розладів сечовипускання при ЦД. Поширеність функціональних розладів сечовипускання залежить від тривалості діабету: при тривалості ЦД 10 років функціональні розлади сечовипускання виявляють у 25 % пацієнтів, при тривалості 45 років — у 50 %.

S. Nijhawan і співавтори [22], дослідивши 25 пацієнтів із ЦД 2-го типу, повідомили, що 68 % із них мали діабетичну цистопатію. E. O. Olapade-Olaora і співавтори [23] відзначають, що функціональні розлади сечовипускання характерні для 40–85 % хворих на діабет, хоча менш ніж у половини з них вони є симптоматичними. Автори зазначають, що на діабет потрібно звертати увагу при проведенні диференціальної діагностики у відносно молодих осіб з гострою

затримкою сечі неясної етіології.

Численними дослідженнями доведено, що розлади сечовипускання при ЦД 2-го типу розвиваються в структурі автономної діабетичної нейропатії. Водночас, у багатьох з них не виявлено зв'язку між ступенем вираження функціональних розладів сечовипускання при ЦД 2-го типу й наявністю сечової інфекції [24–25].

Доведено, що діабетична цистопатія характеризується порушенням відчуття наповнення сечового міхура, збільшенням об'єму міхура, порушенням скоротливої здатності детрузора й наявністю залишкової сечі [26–29]. Проте до цього часу не вироблено чіткого алгоритму діагностики й діагностичних критеріїв діабетичної дисфункції сечового міхура. Можливо, це зумовлено поліморфізмом клінічних проявів даного стану.

Незважаючи на повідомлення про досить високу частоту виявлення гіперрефлексії детрузора в пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, більшість авторів зазначають, що автономна діабетична нейропатія з порушенням відчуття наповнення сечового міхура й скоротливості детрузора — переважні прояви класичної діабетичної цистопатії при обстеженні асимптоматичних пацієнтів [26; 29–31].

Якщо раніше як причина діабетичної дисфункції сечовипускання розглядалася лише цистопатія, то останнім часом з'явилися роботи, що дозволяють по-новому поглянути на цю проблему [32].

Вперше виконали біомеханічний аналіз нормальної уретри й уретри пацієнтів із цукровим діабетом, використовуючи методи, які застосовуються для вивчення біомеханіки судин R. L. Prantil і співавторами [33]. Дані, отримані ними, свідчать, що цукровий діабет прогресивно зменшує

еластичність проксимальних і середніх відділів уретри. Ці результати мають очевидне клінічне значення, оскільки дисфункція сечовипускання, пов'язана з цукровим діабетом, завжди пояснювалася діабетичною цистопатією. Отримані дані свідчать, що збільшення уретрального опору, спричинене зменшенням еластичності уретри, відіграє важливу роль у розвитку дисфункції сечовипускання при цукровому діабеті.

Деякими вченими [34; 35] проведено неврологічну експертизу біопсії міхура у 14 пацієнтів із тяжким діабетом 2-го типу та 38 пацієнтів групи контролю. Препарати досліджували на вміст ацетилхолінестерази і протеїну нервової тканини S-100. У всіх випадках було встановлено зменшення активності ацетилхолінестерази, зумовлене аксональною дегенерацією. У більшості препаратів визначався підвищений вміст протеїну S-100, що пояснюється проліферацією шваннівських клітин як спробою регенерації після демієлінізації або аксональної дегенерації. Автори дійшли висновку, що зменшення активності ацетилхолінестерази разом зі збільшенням щільності протеїну S-100 у зразку стінки сечового міхура пацієнтів із діабетом свідчить про діабетичну цистопатію, яка піддається ранній симптоматичній терапії.

Сьогодні патогенетичні шляхи ураження нервової системи при цукровому діабеті трактують дві основні теорії, які взаємно доповнюють одна одну: метаболічна і судинна, причому якщо раніше основну роль у розвитку нейропатії надавали судинним змінам, що поєднувались у поняття діабетичної мікроангіопатії, то сьогодні результати деяких досліджень свідчать про тісний взаємозв'язок метаболічних зрушень і стану ендоневрального кровотоку.

Е. Scarpini і співавтори [36] вивчили периферичні нерви у 17 пацієнтів із цукровим діабетом обох типів порівняно з групою контролю для оцінки змін у діяльності Na^+ , K^+ -АТФази в розвитку хронічної діабетичної нейропатії. Отримані результати свідчать, що зменшення активності Na^+ , K^+ -АТФази в діабетичних нервах не вторинне до втрати волокна; скоріше, це важливий фактор патогенезу діабетичної нейропатії.

Один із факторів ризику виникнення розладів сечовипускання у хворих на ЦД — інфекція сечових шляхів [37]. Глюкозурія, що є проявом ЦД, сприяє частішому розвитку сечової інфекції, оскільки глюкоза — живильне середовище для росту і розмноження бактерій. Як відомо, хронічна гіперглікемія сприяє підвищенню частоти й тяжкості мікро- і макроангіопатій та діабетичної нейропатії. Слід особливо зазначити, що наявність нейропатії підвищує ризик виникнення сечової інфекції, оскільки в цих пацієнтів нейропатія сечового міхура призводить до застою сечі, який часто не діагностується [38]. Нарешті, в умовах хронічної гіперглікемії виявляються зміни в імунній системі. Найважливішими вважаються 3 фактори виникнення сечової інфекції, пов'язані з ЦД:

— продукція та функція ключових факторів імунного захисту при ЦД втрачають свою активність;

— ускладнення діабету, включаючи мікро- і макроангіопатії, перешкоджають нормальному функціонуванню імунної системи;

— нейрогуморальні поломки роблять організм малочутливим до змін, пов'язаних з інфекцією, що починається, а симптоми запалення стають помітними, коли інфекція вже досить виражена [39].

Сечовій інфекції сприяють також вульвовагініти, опера-

ції на сечостатевих органах. Функціональні, анатомічні аномалії сечового міхура або промежини (міхурово-сечовідний рефлюкс, цистоцеле, ректоцеле, уретероцеле) сприяють застою залишкової сечі та внаслідок цього — посиленому росту мікроорганізмів. Тому необхідність виявлення подібних аномалій очевидна [40].

Застосування сечових катетерів для випорожнення сечового міхура потребує особливої обережності. У хворих на ЦД катетеризація сечових шляхів не повинна застосовуватися взагалі, за винятком дуже рідкісних випадків. При гострій затримці сечі доцільніше проводити надлобкову пункцію [41].

Основним питанням, що залишається відкритим відносно інфекцій сечових шляхів, ускладнених ЦД 2-го типу, є прогнозування. Яке значення має надаватися цим інфекціям і яка ймовірність їхнього прогресування й переходу в хронічний пієлонефрит?

У хворих на ЦД відсутні специфічні, відмінні ознаки захворювання. Найчастіше сечова інфекція перебігає безсимптомно, дизуричні явища відсутні. Такі рідкісні захворювання, як абсцес нирки або навколонирикової клітковини, пієлонефроз, при ЦД зустрічаються частіше, ніж у загальній популяції. Папілярний некроз, що рідко виявляється в загальноклінічній практиці, при ЦД розвивається в 5 % випадків, переважно у літніх пацієнтів із ЦД [42; 43].

З урахуванням цих особливостей необхідно активно виявляти інфікування сечових шляхів при ЦД, особливо в таких ситуаціях:

— у випадку несподіваного погіршення глікемічного контролю;

— за наявності кетоацидозу;

— з появою або швидким зростанням мікроальбумінурії або протеїнурії;

— за наявності мінімальних ознак інфекції;

— у жінок старше 50 років;

— у вагітних у критичний період (22–28 тиж);

— при виникненні розладів сечовипускання.

Серед основних збудників сечової інфекції останніми роками лідирують *E. coli*, *Proteus spp.*, *Streptococcus spp.*; у хворих загальноотерапевтичних відділень до перерахованого додаються *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* [44]. Подібні дані отримані у хворих на ЦД. Особливість мікрофлори сечі у літніх хворих на ЦД — більша поширеність мікробних асоціацій і відносно висока частота висівання *Klebsiella* [45]. Протягом хвороби часто спостерігається зміна збудника інфекційного процесу, з'являються полірезистентні форми мікрофлори, особливо при безконтрольному застосуванні антибактеріальних засобів. Власна сечова флора, після госпіталізації хворого в стаціонар, дуже швидко (за 2–3 доби) замінюється на внутрішньолікарняну, часто полірезистентні штами бактерій, що пояснює особливо стійкий характер цих інфекцій у стаціонарі.

Таким чином, інфекція сечових шляхів є одним із факторів ризику виникнення розладів у хворих на ЦД, що, в свою чергу, може стати причиною поширення запального процесу по сечовивідній системі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mastro A. R. Neuropathology of diabetic neurogenic bladder // Ann. Intern. Med. — 1980. — Vol. 92, N 2. — P. 316-318.
2. Yerkes A. M. Urinary incontinence in individuals with diabetes mellitus // Diabetes Spectrum. — 1998. — Vol. II, N 4. — P. 241-247.
3. Longhurst P. A., Belis I. A. Abnormalities of rat bladder contractility in streptozotocin-induced diabetes mellitus // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1986. — Vol. 238, N 3. — P. 773-777.

4. *Venkateswarlu Karicheti, Christ G. J.* Reduced response to katp channel openers in stz-diabetic rat detrusor smooth muscle: a possible role in overactivity. Orlando 2002. Program abstracts // *J. Urol.* (Baltimore). — 2002. — Vol. 167, N 4. — P. 40.
5. *Бачурин В. И.* Особенности, течение, лечение инфекций почек и мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Третья Днепропетровская обл. науч.-практ. конф. по сепсисологии и актуальным вопросам урологии. — Днепропетровск, 1981. — С. 112-114.
6. *Бачурин В. И.* Динамика показателей гомеостаза и их коррекция в процессе оперативного лечения мочекаменной болезни и аденомы предстательной железы у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1984.
7. *Особенности* лечения больных с воспалительными заболеваниями органов мочеполовой системы на фоне сахарного диабета / И. А. Ковальчук, А. А. Симоненко, В. Г. Иткис, А. Г. Пецкар // Актуальные вопросы урологии: Тезисы докладов. — Львов, 1983. — С. 13-14.
8. *Маковскич В. Л.* Неотложное оперативное лечение больных с сахарным диабетом и заболеваниями мочеполовых органов // Тезисы науч. работ 3-го Съезда урологов УССР. — Днепропетровск, 1980. — С. 110-111.
9. *Ширизова Ю. Н.* К вопросу о сахарном диабете у урологических больных // Материалы 3-й науч. конф. клиники Московского мед. ин-та и клинической больницы № 50. — М., 1970. — С. 244-246.
10. *Ширизова Ю. Я.* Лечение урологических больных, страдающих сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1972.
11. *Рабиа А. Х.* Особенности клиники, течения и лечения некоторых заболеваний мочеполовой системы при сахарном диабете: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1970.
12. *Горилковский Л. М., Вязенкин С. М., Рабиа А.* Аденомэктомия при сахарном диабете // Сов. мед. — 1977. — № 9. — С. 65-69.
13. *Борисов В. В., Демина Т. Л., Станкович Е. Ю.* Диагностика и симптоматическое лечение гиперрефлексии мочевого пузыря у больных рассеянным склерозом // Сборник материалов X конф. «Нейроиммунология». — М., 2000. — С. 144-145.
14. *Временные уретральные стенты* у больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря / Е. Б. Мазо, А. К. Чепуров, Г. Г. Кривобородов, Н. В. Зайцев // Урология. — 2002. — № 1. — С. 42-45.
15. *Саламов А. К.* Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1995.
16. *Балаболкин М. И.* Эндокринология. — М.: «Универсум Паблишинг», 1998. — С. 367-470.
17. *Дедов И. И., Фадеев В. В.* Введение в диабетологию. — М., 1998. — С. 15-18.
18. *Мкртумян А. Ф.* Лечение сахарного диабета и его осложнений // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 17. — С. 12-21.
19. *Тронько Н. Д.* Государственная комплексная программа «Сахарный диабет» // Doctor. — 2003. — № 5. — С. 9-10.
20. *Charles M., Clark J.* Oral therapy in type 2 diabetes: Pharmacological properties and clinical use of currently available agents // *Diabetes spectrum.* — 1998. — Vol. 11, N 4. — P. 211-221.
21. *Edelman S. V., Henry R. R.* Non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 6. — P. 430-438.
22. *Autonomic and peripheral neuropathy in insulin dependent diabetics* / S. Nijhawan, A. Mathur, V. Singh, V. M. Bhandari // *J. As-soc. Physicians India.* — 1993. — Vol. 41, N 9. — P. 565-566.
23. *Diabetic cystopathy presenting as primary acute urinary retention in a previously undiagnosed young male diabetic patient* / E. O. Olapade-Olaopa, R. N. Morley, C. J. Carter, B. H. Walmsley // *J. Diabet. Complicat.* — 1997. — Vol. 11, N 6. — P. 350-351.
24. *Norden G., Granerus G., Nyberg G.* Diabetic cystopathy — a risk factor in diabetic nephropathy? // *J. Diabet. Complicat.* — 1988. — Vol. 2, N 4. — P. 203-206.
25. *Torffvit O., Agardh C. D., Mattiasson A.* Lack of association between cystopathy and progression of diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 1997. — Vol. 31, N 4. — P. 365-369.
26. *Ellenberg M.* Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* — 1980. — Vol. 92, N 2. — P. 321-323.
27. *Ali S. T.* Measurement of the residual urine index in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetic men with and without neuropathy // *Acta Physiol. Hung.* — 1998. — Vol. 85, N 3. — P. 243-250.
28. *Kaplan S. A., Blaivas J. G.* Diabetic cystopathy // *J. Diabet. Complicat.* — 1988. — Vol. 2, N 3. — P. 133-139.
29. *Watanabe T., Miyagawa I.* Characteristics of detrusor contractility during nicturition in diabetics // *Neurourol. and Urodyn.* — 1999. — Vol. 18, N 3. — P. 163-171.
30. *Frimodt-Mailer C.* Diabetic cystopathy: a review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus // *Dan. Med. Bull.* — 1978. — Vol. 25 (2). — P. 49-60.
31. *Starer P., Libow L.* Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150, N 4. — P. 810-813.
32. *Горилковский Л. А., Лахно Д. А.* Диабетическая цистопатия // Урология. — 2003. — № 6. — С. 65-70.
33. *Dramatic effects of diabetes mellitus on urethral biomechanics: implications for diabetic cystopathy* / R. L. Prantil, R. J. Jankowski, K. Torimoto et al. // *Ibid.* — P. 248.
34. *Histochemical assessment of the intrinsic innervation of the normal urinary bladder* / H. Van Poppel, L. Baert, R. Stessens et al. // *Urol. Int.* — 1988. — Vol. 43 (3). — P. 145-148.
35. *Diabetic cystopathy: neuropathological examination of urinary bladder biopsies* / H. Van Poppel, R. Stessens, B. Van Damme et al. // *Eur. Urol.* — 1988. — Vol. 15, N 1-2. — P. 128-131.
36. *Decrease of nerve Na⁺, K⁺-ATPase activity in the pathogenesis of human diabetic neuropathy* / E. Scarpini, R. Bianchi, M. Moggio et al. // *J. Neurol. Sci.* — 1993. — Vol. 120, N 2. — P. 159-167.
37. *Поражение почек у больных сахарным диабетом пожилого возраста* / Э. П. Абрарова, И. А. Борисов, А. В. Гордеев и др. // Тер. архив. — 1998. — № 6. — С. 18-20.
38. *Хроническая почечная недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста* / И. А. Борисов, О. Е. Голованова, А. В. Гордеев и др. // Там же. — 1988. — № 6. — С. 111-116.
39. *Кузнецова О. П., Воробьев П. А., Яковлев С. В.* Инфекции мочевыводящих путей // Рус. мед. журнал. — 1997. — № 1. — С. 4-13.

40. Шамхалова М. Ш., Чугунова Л. А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом: диагностика, профилактика, лечение // Сахарный диабет. — 2000. — № 3. — С. 20-23.

41. Fan L. F., Zhang X. Q., Tao X. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus and related factors // Zhonghua Hu Li Za Zhi. — 1996. — Vol. 31(12). — P. 683-686.

42. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized // Maturitas. — 1995. — 22 Suppl. — P. S1-S5.

43. The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection / M. Bonadio, S. Costarelli, G. Morrelli et al. // BMC Infect. Dis. — 2006. — Vol. 17, N 6. — P. 54.

44. Asymptomatic bacteriuria in type 2 diabetics women / T. Mendoza, M. Garcia de los Rios, M. Lafourcade et al. // Rev. Med. Chil. — 2002. — Vol. 130 (9). — P. 1001-1007.

45. Guidelines for antimicrobial therapy of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women / F. Warren, E. Abrutyn, F. Hibel et al. // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 29. — P. 745-758.

УДК 616.62-008.22:616.379-008.64

Ф. І. Костєв, Р. Р. Антонів

ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Розглядаються причини розвитку функціональних розладів сечовипускання при цукровому діабеті 2-го типу за даними вітчизняних і зарубіжних авторів. Вказані патогенетичні механізми виникнення діабетичної цистопатії та роль сечової інфекції в її розвитку.

Ключові слова: цукровий діабет, функціональні розлади сечовипускання, патогенез, сечова інфекція.

UDC 616.62-008.22:616.379-008.64

F. I. Kostyev, R. R. Antoniv

TO THE REASONS FOR ARISING OF URINATION FUNCTIONAL DISORDERS IN DIABETES MELLITUS

The reasons for development of urination functional disorders in diabetes mellitus of the II type according to the data of home and foreign authors are highlighted in the article. The pathogenetic mechanisms of arising of diabetic cystopathy and role of urinary infection in its development are indicated.

Key words: diabetes mellitus, urination functional disorders, pathogenesis, urinary infection.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. 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. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колек-

тивом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

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 цілком покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;

б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;

в) назва статті;

г) повна назва установи, де виконано роботу;

д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи 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 цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word 6.0/95 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкува-

ти на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) 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 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ➔ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ➔ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ➔ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ➔ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ➔ **інформація, хроніка, ювілеї**