

Brizzo, J. Badet, L. Picri, P. Montcourrier, D. Barriaud, H. Rocheford // *Experimental Cell Research*. - 1991. - № 194. - P. 252-259.

59. Measurement of matrix metalloproteinases in blood and tissues. Clinical and experimental applications / S. Zucker, M. Hymowitz, C. Conner, H.M. Zarrabi, A.N. Hurowitz, L. Matrisian, D. Boyd, G. Nicolson, S. Montana // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 1999. - № 878. - P. 212-227.

60. Mignatti P., Rifkin D.B. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion // *Physiological Reviews*. - 1993. - № 4. - P. 251-258.

61. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) regulates the expression of progelatinase B (MMP-9) in breast epithelial cells / K.B. Reddy, J.S. Krueger, S.B. Kundapka, C.A. Diglio // *International Journal of Cancer*. - 1999. - № 82. - P. 268-273.

62. Modulation of redox signal transduction pathways in the treatment of cancer / J.S. Greenberger, V.E. Kagan, L. Pearce, G. Boriseniao, Y. Tyurin, M.W. Epperly // *Antioxidants and Redox Signaling*. - 2001. - № 3. - P. 347-359.

63. Molecular cloning and sequence analysis of human preprocathepsin C / A. Paris, B. Strukey, J. Pungrear, M. Renko, I. Dolenc, V. Turk // *FEBS Letters*. - 1995. - № 369. - P. 326-330.

64. Murphy G., Docherty A.J. The matrix metalloproteinases and their inhibitors // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. - 1992. - № 7. - P. 120-125.

65. Neutrophil elastase and cathepsin G. Structure, function and biological control / W. Watorek, D. Farley, G.S. Salvesen, J. Travis // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. - 1988. - № 240. - P. 23-31.

66. Physiological mechanisms for metalloproteinase activation / G. Murphy, R. Ward, J. Gavrilovic, S. Atkinson // *Matrix*. - 1992. - № 1. - P. 224-230.

67. Plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) is not inactivated by exposure to oxidants which can be released from activated neutrophils / M.S. Baker, S.P. Green, N. Goss, M. Katrantz, W.F. Doe // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 1990. - № 166. - P. 995-1000.

68. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer / K. Dano, P.A. Andreasen, J. Grondahl-Hansen, P. Kristensen, L.S. Nielsen, L. Skriver // *Advances in Cancer Research*. - 1985. - № 44. - P. 139-266.

69. Prognostic significance of stromelysin 3, gelatinase A and urokinase expression in breast cancer / B. Tetu, J. Brisson, H. Lapointe, P. Bernad // *Human Pathology*. - 1998. - № 29. - P. 979-985.

70. Regulation of collagenase-3 expression in human breast carcinoma is mediated by stroma-epithelial cell interactions / A. Uria, M. Stahl-Backdahl, M. Seiki, A. Fucyo, C. Lopez-Otin // *Cancer Research*. - 1997. - № 57. - P. 4882-4888.

71. Rocheford H. Cathepsin D in breast cancer: A tissue marker associated with metastasis // *European Journal of Cancer*. - 1992. - № 28A. - P. 1780-1783.

Кубышкин В.А., Палына Ю.В., Кубышкин А.В., Опрышко В.В. Роль протеиназа-ингибиторной системы в процессах канцерогенеза // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*, 2007, Том 2, № 1. С. 9-16.

Проанализированы литературные данные о роли протеиназа-ингибиторной системы в процессах канцерогенеза.

Ключевые слова: канцерогенез, протеиназы, ингибиторы.

Kubyshekin V.A., Palyona Yu. V., Kubyshekin A.V., Opryshko V.V. The role of proteolysis and inhibitors system in carcinogenesis // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*, 2007, Том 2, № 1. С. 9-16.

Some aspects of the role of proteolysis and inhibitors system in carcinogenesis are analyzed in the article.

Key words: carcinogenesis, proteolysis, inhibitors.

72. Shapiro S.D. Matrix metalloproteinases degradation of extracellular matrix: Biological consequences // *Current Opinion in Cell Biology*. - 1998. - № 10. - P. 602-608.

73. Stage-specific increases in cathepsin B messenger RNA content in human colorectal carcinoma / M.J. Murnane, K. Sheshan, M. Ozdemirli, S. Shuja // *Cancer Research*. - 1991. - № 51. - P. 1137-1142.

74. Stimulation of angiogenesis through cathepsin B inactivation of the tissue inhibitors of matrix metalloproteinases / G. Kostoulas, A. Lang, H. Nagase, A. Batei // *The FASEB Journal*. - 1999. - № 455. - P. 286-290.

75. Sun Z., Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression // *The Lancet Oncology*. - 2004. - № 5. - P. 182-190.

76. Sundareshan P., Nagle R.B., Bowden G.T. EGF induces the expression of matrix metalloproteinase in human prostate adenocarcinoma cell line, LNCaP // *Prostate*. - 1999. - № 40. - P. 159-166.

77. The prognostic value of polymorphonuclear leukocyte elastase in patients with primary breast cancer / J.A. Foskens, C. Riess, M.P. Look, C. Gipper, Steppert, J.G. Klijn, M. Jochum // *Cancer Research*. - 2003. - № 63. - P. 337-341.

78. TIMP-3 mRNA expression is regionally increased in moderately and poorly differentiated colorectal adenocarcinoma / D.G. Powe, J.L. Brough, G.I. Carter, E.M. Bailey, W.G. Stetter-Stevenson, D.R. Turner, R.E. Hewitt // *British Journal of Cancer*. - 1997. - № 75. - P. 1678-1683.

79. Travis J. Structure, function and control of neutrophil proteinase // *The American Journal of Medicine*. - 1988. - № 84. - P. 37-42.

80. Travis J., Salvesen G.S. Human plasma proteinase inhibitors // *Annual Review of Biochemistry*. - 1983. - № 52. - P. 655-709.

81. Tumor-associated urokinase-type plasminogen activator: biological and clinical significance / M. Schmitt, F. Janicke, N. Moniwa, L. Chucholowski, H. Pache, H. Graeff // *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*. - 1992. - № 373. - P. 611-622.

82. Turk B., Turk D., Turk V. Lysosomes cysteine proteases; more than scavengers // *Biochimica et Biophysica Acta*. - 2000. - № 1477. - P. 98-111.

83. Turk V., Turk B., Turk D. Lysosomal cathepsin structure, role in antigen processing and presentation and cancer // *The EMBO Journal*. - 2001. - № 20. - P. 4629-4633.

84. Vogt W. Oxidation of methionyl residues in proteins: tools, targets, and reversal // *Free Radical Biology and Medicine*. - 1995. - № 18. - P. 93-105.

85. Weiss S.J. Tissue destruction by neutrophils // *Chinese Medical Journal*. - 1989. - № 320. - P. 365-376.

86. Westermarek J., Kahari V.M. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion // *The FASEB Journal*. - 1999. - № 13. - P. 781-892.

87. Yan S., Sameni M., Solane B.P. Cathepsin B and human tumor progression // *Biological Chemistry*. - 1998. - № 379. - P. 113-123.

УДК 615.35:618.3-008.6
© Павловська О.М., Павловська К.М., 2007

ВПЛИВ ВІТАМІНІЗАЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ПРЕЕКЛАМПСІЇ Павловська О.М., Павловська К.М.

Одеський державний медичний університет

Ключові слова: преєклампис, полівітамінні препарати.

В Україні преєклампис залишається однією з найбільш розповсюджених та найзагрозливіших ускладнень вагітності [1-3]. Так даний час більшість фахівців розглядають незбалансованість та зрив адаптаційних механізмів при ініціації та маніфестації преєкламписі, як патогенетичне підґрунтя до формування та/або прогресування різної соматичної та гінекологічної патології, зокрема, нейро-, офтальмо-, кардіо-, нефропатії, метаболічних та гормональних розладів тощо [4, 5]. За даними статистики, тяжкі форми преєкламписі та еклампсії продовжують посилати третє місце в структурі причин материнської смертності після акушерських кровотеч та гнійно-септичних ускладнень [6].

Слід також зазначити, що незважаючи на певні успіхи в профілактиці перинатальної патології при ускладненні перебігу вагітності преєкламписію у новонароджених спостерігають різні патологічні реакції, зокрема синдром пригнічення ЦНС (гіподинамія, гіпорексія, м'язова гіпотонія), який може трансформуватися в нервово-рефлекторну збудженість та сприяти формуванню вегето-вісцерального синдрому, порушення зовнішнього дихання (патологічний ритм дихання по типу „групових вдихів“), гіповентиляційний синдром з розвитком вторинної альвеолярної гіперкапнії, що є безпосереднім патогенетичним субстратом виникнення вторинної асфіксії, синдрому дихальних розладів (СДР), гіпоксичного ураження ЦНС тощо [7-9]. Також можливі і серцево-судинні розлади, які зумовлені пригніченням адаптивно-регуляторних механізмів підтримки нормального серцевого ритму з формуванням „монотонного ритму“ серця, зниження гормональної активності щитовидної залози (за наявності тривалої та тяжкої преєкламписі спостерігається збільшення органометричних показників щитовидної залози у плода за рахунок стромального компонента та неорганічності структури – поява перехідного та десквамативного гістологічних типів поряд з коливним, що загалом супроводжується зменшенням об'єму фолікулярного та інтерфолікулярного сплітлю, ущільненням колоду, що в

подальшому може призводити до затримки психомоторного розвитку новонародженого), певні зміни імунітету, які свідують про ризик виникнення гвівно-запальних захворювань [10-13].

Слід також зазначити, що у новонароджених від матерів з преєкламписією нерідко спостерігається повільне (до 8 годин) відновлення температури тіла в ранньому постнатальному періоді, що зумовлено депресією процесів терморегуляції, зниженням м'язового тону, гомеостатичними порушеннями, зокрема гіперкапнією, ацидозом, гіпоглікемією. Сприяє пролонгації гіпотермії також вроджена гіпотрофія, яка, за даними клінічних досліджень, спостерігається у 81 % таких новонароджених. Важливо наголосити, що гіпотермія обумовлює формування комплексу вторинних патологічних змін, які пригнічують вихідні порушення функціональних систем організму та метаболічних констант. Зокрема зниження інтенсивності окислювально-відновних процесів в умовах гіпотермії супроводжується пригніченням біосинтезу сурфактанта як найбільш енергозалежного процесу, що також сприяє формуванню СДР [7, 14].

На думку багатьох неонатологів, за стан центральних механізмів регуляції та становлення функціональних систем новонародженого в періоді постнатальної адаптації безпосередній депресивний вплив має і медикаментозна терапія під час вагітності, ефекти якої є одним з факторів розвитку, так званих „хвороб внутрішньоутробної терапії“ [15, 16].

Зрозуміло, що можливості зменшення наслідків преєкламписії напружено залежать від визначення етіологічних чинників цієї патології та послідовності розгортання патогенетичних реакцій.

Слід зазначити, що на сьогоднішній день ще немає чітко визначених етіологічних факторів розвитку преєкламписі, але існують вагомі докази її спадковості схильності з рецесивним типом наслідування за законами Менделя [17].

Провідною ж концепцією патогенезу преєкламписі, з огляду на сучасну наукову думку, є формування хронічного гіповолемічного шоку, який виникає в зв'язку з

недостатніми, невідповідними гестаційними змінами спіральних (веретеноподібних) артерій матки в ділянці інвазії цитотрофобласта, і іншіше порушення гомеостазу з розвитком ендотоксинемії та проявами поліорганної, полісистемної недостатності [18-20].

Відомо, що при фізіологічному перебігу вагітності в перші 12 тижнів тільки в ділянці майбутнього плацентарного басейну відбувається проліферація клітин цитотрофобласту спочатку у інтрацелюлярній спіральній артерії з заміщенням еластичного та м'язового шарів фібриноідом. З 12 до 16 тижнів гестації відбувається друга хвиля інвазії цитотрофобласту в міометральні сегменти спіральних артерій з аналогічними змінами їх гістологічної структури. Біологічна доцільність цих змін пов'язана з необхідністю забезпечення автономності матково-плацентарного кровотоку шляхом посилення дилататорних властивостей спіральних артерій та їх нечутливості до вазоконстрикторних стимулів в організмі.

Згідно з результатами сучасних гістологічних досліджень, при преєклампсії не відбувається другої хвилі трофобластичної інвазії та зберігаються м'язові і еластичні шари в міометральному сегменті спіральних артерій, що обумовлює їх чутливість до вазоконстрикторних стимулів та, як наслідок, зниження хоріоциркуляторного кровотоку [21].

Крім того, при відсутності належних гестаційних трансформаційних змін у цих артеріях може спостерігатися накопичення у м'язових клітинах ліпідів з формуванням атероматоза, який є тригерним фактором ініціації мікротромбозу, судинної оклюзії та інфарктів плаценти тощо [21].

За даними багатьох дослідників, порушення капілярного кровотоку в плаценті є основним чинником підвищеної проникливості плодових антигенів та формування імунних комплексів, циркуляція яких супроводжується ураженням ендотелію судин з посиленням функціональної активності тромбоцитів, що зумовлює збільшення продукції потужного вазоконстриктора тромбоксану та активацію плазменно-коагуляційних механізмів з розвитком тромбонемії на тлі виснаження фібринолітичної і антикоагуляційної систем [22, 23].

Доведено, що наслідками ураження ендотелію судин є також її гіпоальбумінемія, дисиротемія, зниження онкотичного тиску, зменшення об'єму цирку-

люючої крові в зв'язку з перерозподілом рідини з судинного русла в інтерстиціальний простір [20]. В свою чергу гіповолемія зумовлює активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, основними ефектами якої є затримка натрію та рідини в організмі, а також підвищення судинного опору.

За певних умов виникає порушення мікроциркуляції у разі їх прогресування, каталізують ряд патологічних реакцій в організмі вагітної, зокрема, активацію пероксидного окислення ліпідів з перенапруженням та виснаженням антиоксидантної системи захисту, дисфункцію клітинних іонних каналів для Ca^{2+} , Na^+ , K^+ і Mg^{2+} з блокуванням проведення нервових імпульсів та контрактурою гладенької м'язової судинної мускулатури, стимуляцію синтезу тромбоксану та зниження рівня простагліцину, що загалом зумовлює посилення агрегаційних властивостей крові з формуванням клітинно-фібринових конгломератів та розвитком хронічного дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові [6, 24-26].

Слід зазначити, що останнім часом більшість фахівців приділяє велику увагу не тільки співвідношенням між простагліцином і тромбоксаном у вагітних з преєклампсією, а й негативному впливу антифосфоліпідних антитіл та зниженню функціональної активності ендотеліязалежного релаксуючого фактора, через що спостерігається активація судинотромбоцитарної ланки системи гемостазу та прискорення фібринолізу [6, 27-29].

Доведено, що гіпооксичні зміни ініціюють й каскадні порушення внутрішньоклітинного гомеостазу з катаболічною спрямованістю метаболізму та неконтрольованим накопиченням недоокислених продуктів обміну, які з сучасних позицій є первинними токсинами в організмі. При цьому процес розвивається аутокаталітично і вже втрачає зв'язок з пусковим механізмом [30]. Щодо патогенетичного аспекту, то ці токсичні субстанції спричиняють різні ефекти та патологічні реакції на клітинному, органному та міжорганному рівнях, зумовлюючи підвищення тиску на судинному тонусі, капілярній перфузії, реологічних властивостей крові, водного та електролітного балансу, тощо [30, 31].

За умов хронічної гіповолемії, кризи мікроциркуляції, ендогенної інтоксикації та імунологічних порушень у вагітних з преєклампсією поступово та веминуче формується поліорганна, полісистемна

недостатність, з виразною морфофункціональною дисфункцією структур головного мозку, легенів, печінки, травного тракту, нирок [21, 32-34].

Отже, ефективність медикаментозної терапії у вагітних з преєклампсією залежить від її патогенетичної спрямованості.

На сьогоднішній день одним з напрямків профілактики та лікування преєклампсії є застосування в комплексній терапії вітамінів та мікроелементів для вагітних (найчастіше призначають такі препарати, як "Матерна", "Прегнант", "Пренатал").

Патогенетичним обґрунтуванням призначення полівітамінних препаратів вагітним є підвищена потреба в них під час вагітності та їх дефіцит в небалансованому сучасному харчуванні, зокрема, внаслідок вживання високорафінованих продуктів (просіяне біле борошно, білий рис, цукор та інші), в яких вітаміни майже вилучаються в процесі технологічної обробки, культивованих овочів та фруктів, в яких вміст вітамінів А, В₁, В₂, С скоротився на 30%, консервованих продуктів, що загалом сприяє формуванню полігіповітамінозів, які можуть виступати тригерними факторами різноманітної акуперської та перинатальної патології. Крім того, чинниками гіповітамінозів є стримке поширення паління серед вагітних з необхідністю дотації в цій ситуації аскорбінової кислоти до 35 мг на добу, забруднення навколишнього середовища, яке зумовлює надмірні витрати вітамінів-антиоксидантів та регіональні геохімічні його особливості (низький вміст йоду у воді та ін.) [35-37].

Сучасні полівітамінні комплекси містять усі 13 загальновідомих вітамінів в дозах, які забезпечують добову фізіологічну потребу організму в мікронутрієнтах, але без врахування надходження останніх з їжею.

Однак слід зазначити, що численні експериментально-клінічні дослідження довели наявність більш ніж 20 факторів безпосереднього впливу на метаболізм препаратів цієї групи, серед яких важливе значення має шлях надходження до організму. Зокрема, при пероральному прийомі мікронутрієнти можуть знаходитися в травному тракті від декількох годин, до декількох діб і на розвиток сумарного фармакологічного ефекту на етапі всмоктування можуть впливати такі фактори, як ступінь наповнення шлунку, склад, біологічна активність та в'язкість секрету травного тракту, стан слизової оболонки, мікробний пейзаж кишкового, фізіко-

хімічні властивості самої лікарської речовини (розміри молекул, розчинність, стабільність, ступінь іонізації, здатність до комплексо-, та хелатування) [38].

Більшість фахівців звертають також увагу й на реакції взаємодії, взаємовпливу між компонентами полівітамінного комплексу, які можуть протікати як шляхом синергізму, так й антагонізму, напряму залежачи від конкуренції за всмоктування, наявності мішеней-лігандів, швидкості переносу до тканин та накопичення в них, процесів активації, інактивації та виведення з організму тощо [39, 40]. Все це створює умови для розвитку іншої непередбачуваної та негативної клінічної ефектів на молекулярному, тканinovому, системному і міжсистемному рівнях в організмі вагітної з преєклампсією, що є вельми небезпечним як для неї, так й для плоду. Також, слід окремо наголосити, що ступінь виразності ускладнень фармакотерапії залежить не тільки від кількості вжитого лікарського засобу, але й від індивідуальної чутливості до його компонентів, тому токсичність дози може індивідуально коливатися у широких межах.

Враховуючи вищезазначене, хотілось б окремо зупинитися на деяких аспектах доцільності дотації вітамінів вагітним з преєклампсією.

Доведено що, аскорбінова кислота приймає активну участь у біологічних реакціях окислення та відновлення, але при ускладненні вагітності преєклампсією її призначення може бути вельми небезпечним, враховуючи патогенетичні ланки формування останньої, а також той факт що вагітні, приймаючи щоденно полівітамінний препарат, отримують ввчч більше цієї речовини за добову фізіологічну потребу.

Так, відомо, що аскорбінова кислота забезпечує потужний антиоксидантний захист, але в тісному функціональному зв'язку з глутатіоном та токоферолом, і слід при цьому враховувати, що при преєклампсії спостерігається різке зниження глутатіонзалежної ланки, тому в такій метаболічній ситуації вітамін С, за участю іонів заліза, спроможний каталізувати аскорбатзалежне ферментативне перекисне окиснення ліпідів з порушенням структури та функції біомембран клітин. Крім того, аскорбінова кислота стимулює синтез кортикостероїдів, які здатні підвищувати системний судинний тиск, прискорює процеси зсідання крові, що загалом може зумовлювати прогресування матково-плацентарної дисфункції [41, 42].

Надлишкове споживання аскорбінової кислоти може стати й чинником пригнічення накопичення вітаміну А в клітинах Купфера печінки, надмірного виведення з організму вітамінів В₁₂ (збільшення дози до 100 мг/доб призводить до двократного виведення із сечею), В₂ і В₆ та накопичення токсичних метаболітів - дегідрокорбінової та дикетоглуконової кислот, які спроможні пошкодити та підтримувати негативні ефекти ендотоксемії, токсичне навантаження на органи фізіологічної детоксикації [43]. Також необґрунтовані надлишкові дози вітаміну С сприяють формуванню дисметаболического інтерстиціального нефриту, який супроводжується помірно протеїнурією, лейкоцитурією, оксалатно- та/або фосфатно-кальцієвою кристалуриєю у зв'язку з підвищенням в організмі шавлевої кислоти - продукту біотрансформації аскорбінової кислоти, яка є одним з промоторів кристалури [44].

За даними наукових досліджень, тривалий надлишок вітаміну С також сприяє зниженню функціональної активності β-клітин підшлункової залози з пригніченням секреції інсуліну, та сприяючи, тим самим, погіршенню споживання глюкози тканинами зі схильністю до гіперглікемії та глюкозури. Тому вагітним з цукровим діабетом та преєклампсією вживання додаткових доз вітаміну С не рекомендується взагалі [38, 42].

Вміст вітаміну А та його попередників в полівітамінних комплексах також повинно забезпечувати добуву фізіологічну потребу, але без урахування природного надходження з їжею. При надлишковому надходженні до організму спостерігаються такі ефекти, як активація пероксидного окиснення ліпідів, пригнічення процесів синтезу факторів зсідання системи крові з посиленням синтезу гепарину та ймовірністю ініціації геморагічних ускладнень, погіршення детоксикаційної функції печінки зі створенням умов для її жирової дистрофії. Слід зазначити, що ятрогенні дози вітаміну А можуть бути пусковим фактором імунологічних реакцій з розвитком васкулітів. Необхідно підкреслити, що захворювання печінки, жовтячка йна хвороба, хронічний панкреатит, нефрит, поліорганна недостатність при преєклампсії є певними протипоказаннями до призначення вітаміну А взагалі [42, 45].

Що стосується додаткового призначення вітаміну Е, то згідно наукових досліджень α-токоферол накопичується в багатьох тканинах організму, зокрема в м'язах, жировій тканині, підшлунковій

залозі, тому формування гіповітамінозу Е не спостерігається, навіть якщо цей вітамін не надходить з їжею протягом декількох місяців. Деякі дослідники взагалі не визначають впливу дефіциту вітаміну Е на репродуктивну функцію, таким чином необхідно подальше вивчення ролі α-токоферолу при вагітності [46].

Також слід окремо підкреслити, що, згідно експериментально-клінічних досліджень, при призначенні вітамінів з потужними антиоксидантними ефектами (вітаміни С, А, Е), але без додатку селену потужна система глутатіона в антиоксидантному захисті в цьому випадку функціонує неефективно, в зв'язку з тим, що цей елемент є інтегральною частиною глутатіонпероксидази, що забезпечує захист біомембран від пероксидних радикалів [43]. На сьогоднішній день також доведено, що якщо людина приймає одразу ці три антиоксиданти, то не обумовлює пригнічення киснезалежної функції макрофагів та, як наслідок, завершеності процесів фагоцитозу [42]. Зниження функціональної активності фагоцитарної ланки імунітету матері призводить до зниження елімінації імунних комплексів, що формуються внаслідок проникнення плодних антигенів.

За даними наукових досліджень у вагітних з преєклампсією, можливо в зв'язку з гіпо-, диспротеїнемією, відзначається збільшення в організмі рівня фолієвої кислоти та її метаболітів, які відіграють провідну роль у процесі біосинтезу білків та нуклеїнових кислот. Але полівітамінні комплекси містять до 2,5 максимальних добових потреб цієї речовини, тому щоденна надлишкова доза фолієвої кислоти може призвести до гіпертрофії та гіперплазії епітелію ниркових канальців з порушенням їх функції [42].

Що стосується додатку вітаміну Д, то слід враховувати, що якщо вагітна в Україні у весняно-літньо-осінній період продовжує одержувати полівітамінні препарати, що містять цей вітамін, то вона виявляється в умовах відносного збільшення сумарного надходження метаболіту в зв'язку з існуванням його харчових та ендогенних джерел.

У вагітних з підвищеною чутливістю навіть середні терапевтичні дози вітаміну Д можуть викликати порушення кальцієво-фосфорного обміну, гіперкальціємію, та, як наслідок, кальцифікацію плаценти з порушенням її функціонування, кальціоз судин широк, кісток дона, обумовлюючи схильність до гіпертонії, клінічних проявів дисметаболическої

нефропатії, пологового травмаїзму тощо. Не слід забувати, що вітамін Д є потужним прооксидантом з прямими та опосередкованими мембранотоксичними ефектами [42, 45].

Слід зазначити, що можливі й віддалені несприятливі наслідки застосування вітамінів А та Д, особливо якщо вагітна приймає їх з профілактичною метою в перші 12 тижнів вагітності, що пов'язано з їх несприятливим впливом на закладку органів. В результаті немовля вадами розвитку (пізній функціональний тератогенез). До останніх відноситься порушення фізичного, розумового розвитку, ендокринну патологію репродуктивної функції [38].

Слід особливо зазначити, що за даними багатьох дослідників під час вагітності, ускладненої преєклампсією, спостерігається зниження в крові рівня вітамінів С, А, Е. Д пропорційно тяжкості патологічного процесу [46]. Цілком можливо припустити, що ці коливання є природ-

ним захисним, протекторним явищем, втручається в яке шляхом додатків вітамінів та маніпулюванням їх біологічними ефектами при цій клінічній ситуації є велими безпечною та потребує дуже ретельної експертної оцінки.

Також слід особливо наголосити, що дитина, яку вигодовують грудним молоком, відносно захищена від можливого надмірного надходження мікроелементів в зв'язку з наявністю біологічних механізмів регуляції лактації, які передбачають функціонування порогової концентрації для будь-яких живильних речовин у жіночому молоці. Під з гематотрофним типом життя є незахищеним від цього. Тому питання доцільності прийому вітамінних препаратів під час вагітності, їх комбінацій, доз, термінів застосування з профілактичною та лікувальною метою залишаються і досі до кінця не вивченими та спірними.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Венікський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навчальний посібник. - К.: Аконіт, 2002. - 112 с.
2. Вдовиченко Ю.П., Шадул Д.Р. Прогнозування і профілактика перинатальних потерь // Міжнародний медичний журнал. - 2002. - Т. 8. № 4. - С. 90-92.
3. Чайка В.К., Талалаєнко Ю.А., Шпатуєцько Н.И. Значення інфекційного пороження плода і новонародженого // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2005. - С. 417-420.
4. Луценко Н.С., Кириченко І.Н., Ломача І.В. Роль позних гестозів вагітності в розвитку і клінічній течії ранньої менопаузи // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 29-32.
5. Квашенко В.П., Каткалова Л.Е., Аламова Г.М., Кузнецова Л.М., Тамарина І.В. Опыт работы службы планирования семьи по реабилитации женщин, переживших преєклампсію // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 66-69.
6. Іванюга Л.Л. Сучасне трактування патогенезу гестозів // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 119-122.
7. Чайка В.К., Мешерінова Г.В., Батман Ю.А., Зеленецька Е.И. Особенности адаптации новорожденных, родившихся от матерей с гестозами // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 96-99.
8. Романенко Т.Г. Децелларативний синдром в перинатології // Український медичний часопис. - 2003. - № 5. - С. 45-50.
9. Круть Ю.Я. Перинатальна патологія при преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією // Перинатологія та педіатрія. - 2004. - № 1. - С. 13-18.
10. Яковлєва Е.Б., Толкач Н.С. Особенности репродуктивного здоровья девочек, рожденных матерями с преєклампсією // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 40-41.
11. Смири А.И., Бьльда Т.П., Сухарев А.Б., Романюк О.К., Бонко В.И. Об отдаленных последствиях позднего гестоза // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 64-66.
12. Чулко Т.В., Акимова К.Б., Ванюшина Н.Е., Гарагуля І.С., Петраченко Т.С. Скрининг гипотиреоза у новорожденных от матерей с поздним гестозом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 131-134.
13. Гартин В.В., Кухтенко Е.В., Бочарова Т.В. Особенности шитовой железы плаценты матерей с небадипатричным течением беременности // Медицинские науки и здрава. - 2000. - № 1. - С. 12-16.
14. Елизарова М.П., Суханова Л.П. // Вопросы охраны материнства и детства. - 1985. - № 2. - С. 43-48.
15. Колесниченко А.П., Титова С.В. Сдвиги системы гемостаза у новорожденных от матерей с поздним гестозом // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: Сб. науч. тр. - Екатеринбург, 1999. - С. 122-125.
16. Перинатология: Педиатрия / За ред. В.М. Запорожана. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2000. - 302 с.
17. Chesley L.C., Cooper D.W. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of preeclampsia and eclampsia in descendants of eclamptic women // British Journal of Obstetrics and Gynecology. - № 93. - P. 898-908.
18. Нагорная В.Ф., Зеленецька Н.А. Ранняя профилактика позднего гестоза у женщин с патологией спиральных артерий // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 18-21.

19. Бандик В.П., Вітовський Я.М., Гужевська І.В., Щуревська О.Д. Досвід застосування реферату в акуванні пізніх гестозів // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 27-29.
20. Заварзина О.О., Дюгеев А.Н. Коррекция гиповолемии при тяжелых формах гестозов // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 2. - С. 21-22.
21. Руководство Дьюкхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. / Под ред. Ч.Р. Уитфилда. - М.: Медицина, 2003. - С. 191-192.
22. Бессіні В.М., Семеніна Г.Б. Порушення гемоконгуляційного гомеостазу при ускладненій прееклампсії вагітності та їх корекція // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 51-53.
23. Регалі Л.В., Приймак С.Г., Лакуста Н.М. Вплив імунизативної дії антиоксидантів на виникнення та тяжкість прееклампсії // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2005. - С. 30-33.
24. Дашенко З.М., Донченко Г.В., Шахман О.В. Роль фосфоліпидів у мембранній функціональній ролі клітин у порушенні антиоксидантної системи // Український біохімічний журнал. - 1996. - Т. 68, № 1. - С. 49-54.
25. Зайнулліна М.С., Мозгова Е.В., Інаурі Д.А. Діагностичне значення зводотітограмми у беремених з низьким гестозом і сахарним діабетом // Журнал акушерства та жіночих хвороб. - 1999. - Т. 48, № 3. - С. 22-24.
26. Рєшніченко Г.І., Бєсарєв Ю.Т., Петрів Ю.Ф. Порушення гомеостазу у вагітних з пізнім гестозом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 13-15.
27. Вітовський Я.М., Бандик В.П., Сімоєнко Л.В., Гужевська І.В. Доцільність впровадження шприкету в схему лікування пізніх гестозів // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ, 2000. - С. 24-27.
28. Могілевська С.І., Ткаченко В.Б., Шамаєва О.В., Живельова-Денісова А.А., Бутейко Н.І. Оксид азоту, як патогенетичний фактор розвитку прееклампсії // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ, 2000. - С. 197-199.
29. Лінніков В.І., Бордюжєвич І.Б., Воловєнок І.П., Іонко Е.В. Плазмаферез в комплексному лікуванні гестозів з патологічним уровнем ангіофосфоліпідних антигелів // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 282-284.
30. Малахова М.Я. Ендогенна інтоксикація як відображення компенсаторної перестройки обмінних процесів в організмі // Ефферентна терапія. - 2000. - Т. 6, № 4. - С. 3-14.
31. Ліхачов В.Н., Дуліченко А.А., Добровольська Л.М. Фактори виникнення метаболічного ацидозу при пізньому гестозі // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2005. - С. 259-262.
32. Назаренко В.Г., Багрий О.А., Белкина Н.П. Дифференційна діагностика "псевдоінсульту" та гострих розладів мозкового кровообігу у хворих з тяжкою прееклампсією та еклампсією // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 94-96.
33. Ганструк А.Н., Гайсрук Н.А., Мороз О.В., Присяжнюк В.П. Стан печінки та показники активності деяких ферментів сироватки крові у вагітних з пізнім гестозом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 108-111.
34. Сніжко Т.Б., Генік Н.І., Лєвлєвська Н.В. Функціональний стан печінки при пізніх гестозах // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2000. - С. 250-253.
35. Тутельяна В.А., Сопричев В.Б., Суханов Б.П., Кузнецова В.А. Микротрепетти в питанні здорового і болісного людини. - М.: Клаос, 2002. - 20 с.
36. Скальній А.В. Микроэлементы человека (диагностика и лечение). - М.: КМК, 1999. - 102 с.
37. Ших Е.В. Витаминно-минеральная недостаточность // Врач. - 2005. - № 1. - С. 57-59.
38. Киричук Д.Т. Фармакологія вітамінів // Міжвузівський медичний журнал. - 2001. - № 4. - С. 97-104.
39. Емельянов Т.П. Витамины и минеральные вещества. Полная энциклопедия. - М.: СПб: ИД "Весь", 2001. - 368 с.
40. Блишков И.Л., Стародубеня А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В. Микроэлементы: Краткая клиническая энциклопедия. - Харьков, 2004. - 210 с.
41. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. - СПб, 1993. - С. 109-117.
42. Лебедев А.Г. Витаминизация района беременности и патология детей // Акушерство и гинекология. - 2004. - № 1. - С. 16-20.
43. Ших Е.В. Взаимодействие компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия // Русский медицинский журнал. - 2004. - Т. 12, № 17. С. 26-31.
44. Воронина Н.В. Дисметаболическая нефропатия с оксальто-кальциевой кристаллурией у взрослых: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Хабаровск, 1996. - 32 с.
45. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. 2. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Форсинг, 1997. - С. 70-112.
46. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Бобкова Е.В., Торганова И.Г. Витамины, минеральные вещества и беременность // Акушерство и гинекология. - 1994. - № 5. - С. 3-5.

УДК 616.833-001.092

© МIRONENKO T.B., KAZARCEVA S.H., SMIRNOVA M.P., KROTYKO V.I., 2007

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ.**МIRONENKO T.B., KAZARCEVA S.H., SMIRNOVA M.P., KROTYKO V.I.**

Кафедра неврологии с нейрохирургией (зав. каф. - проф. МIRONENKO T.B.) Луцкий государственный медицинский университет

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, отдаленные последствия.

Проблема черепно-мозговой травмы (ЧМТ) является актуальной в современной медицине. Это связано с сохраняющейся тенденцией к росту травматизма в мире, преимущественным поражением лиц молодого и трудоспособного возраста, значительным экономическим ущербом, связанным с последствиями ЧМТ [5, 11, 14].

В России ежегодно получают повреждения головного мозга свыше 1,2 миллиона человек, из них 50 тысяч погибают и почти треть остаются инвалидами [2, 13, 17, 20].

В Украине ежегодно ЧМТ получают 35 тысяч человек, и 32 % пострадавших погибают [5, 11, 17].

Острота вопроса объясняется тем, что головной мозг отличается высокой чувствительностью к травматическому воздействию даже при легкой черепно-мозговой травме (ЛЧМТ), а в структуре ЧМТ - легкая степень тяжести наблюдается в 80 % случаев. Однако большинство исследователей обращают внимание, в основном, на острый период тяжелой черепно-мозговой травмы, при которой, под влиянием выраженного пускового фактора, возникают тяжелые нарушения в мозговой ткани [11, 14, 16].

В меньшей степени, внимание клиницистов привлекают ЛЧМТ, в число которых относят сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени [2, 3].

Большинство аспектов этой сложной проблемы, которые касаются патогенеза, клиники и диагностики последствий ЛЧМТ остаются недостаточно изученными. Поэтому очевидно, что в последнее время заинтересованность ЛЧМТ, как и преобладающей форме черепно-мозговых повреждений, значительно возросла.

В первую очередь, пересмотрены традиционные представления о ней, как о состоянии с быстро проходящими изменениями. Проведенные катamnестические

исследования показали, что у пациентов разного возраста через несколько лет после ЧМТ в 50-60 % наблюдений отмечаются разнообразные, иногда инвалидизирующие последствия [12, 14].

Хотя эти процессы в большинстве стабилизируются, однако нередко они прогрессируют, формируя травматическую болезнь головного мозга [11].

Экспериментальные исследования показали, что ЛЧМТ вызывает в мозге живых животных комплекс продолжительных ультраструктурных, ультрацитохимических, и биологических изменений, часть из которых является необратимой [11, 14, 18].

Однако эта точка зрения касается, в основном, острого периода ЛЧМТ и не характеризует течение её в восстановительном и отдаленном периоде, что затрудняет клинический и трудовой прогноз после неё и приводит к достаточно большому количеству ошибок.

Среди многочисленных патологических механизмов, которые участвуют в формировании клинической картины отдаленного периода ЛЧМТ, являются иммунные, ликвородинамические, вегетативно-сосудистые.

Проведенные иммунологические исследования выявили существенные изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, а также установили зависимость между появлением клинических симптомов заболевания и снижением иммунологической реактивности организма [2, 8, 15].

По мнению Ромоданова А.П. [14], важнейшей исследовательской задачей, является определение показателей, выявляющих функцию регуляторов внутреннего метаболизма в формировании отдаленных прогрессирующих последствий ЧМТ. Поэтому, по мнению автора, определение нейроспецифических белков, ко-

Павловська О.М., Павловська К.М. Вплив вітамінів на перебіг прееклампсії // Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2007, Том 2, № 1. - С. 17-22.

В огляді літератури проаналізовані аспекти дотації вітамінів при прееклампсії з профілактичною та лікувальною метою.

Ключові слова: прееклампсія, полівітамінні препарати.

Pavlovskaya O.N., Pavlovskaya K.M. Influence of vitaminization on duration of preeclampsia // Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2007, Том 2, № 1. - С. 17-22.

The aspects of vitamins' dotation at preeclampsia for prophylaxis and treatment are analyzed in this review.

Keywords: preeclampsia, polivitamins.