

## Список літератури

- Вітрищак С. В. Інфекційно-запальний процес як наслідок дії бактерій / С.В.Вітрищак // Укр. мед. альманах.- 2001.- Т.4.- С.35-39.
- Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразно-цепной реакции при поражении цервикального эпителия / А.А. Вязовая, Д.А. Кувейда, О.Б. Трофимова, О.Ю. Шипулина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика.- 2013.- №8.- С.24-26.
- Определение онкобелка Е7 вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов при цервикальной патологии у женщин репродуктивного возраста / О.В. Качалина, Л.Д. Андосова, Д.Д. Елисеева [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога.- 2013.- Т.13, №3.- С.27-32.
- Соловьев А.М. Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.М. Соловьев, Д.В. Логвинова // Лечащий врач.- 2013.- №3.- С.37-42.
- Буянова Н. Заболевания шейки матки: современные представления / Н. Буянова // Врач.- 2013.- №9.- С.16-18.
- Шейка матки, влагалище, вульва физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой // Status Praesens.- 2014.- 830с.

Дзись Н.П.

## УСТАНОВЛЕНИЕ ВЕРОЯТНЫХ ПРИЧИН ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАННЕГО И СРЕДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** Проанализированы результаты обследования 59 пациенток раннего и среднего репродуктивного возраста с дисплазией шейки матки. Установлен высокий процент микробной нагрузки в сочетании с вирусами, хламидиями, уреоплазмой и микоплазмой на фоне нарушения регуляции менструальной функции, кист яичников, фоновых заболеваний шейки матки в развитии предраковой патологии шейки матки. Полученные результаты указывают на целесообразность проведения плановых комплексных цитологических, молекулярно-генетических, гормональных и морфологических исследований у женщин с дисплазией шейки матки раннего и среднего репродуктивного возраста для разработки индивидуальных подходов к методам лечения и надежных критериев прогноза клинического течения заболевания.

**Ключевые слова:** репродуктивный возраст, дисплазия шейки матки, микробиоценоз влагалища, вирус папилломы человека, диагностика, кольпоскопия.

Dzis N.P.

## THE IDENTIFY OF POSSIBLE CAUSES OF CERVICAL DYSPLASIA OF EARLY AND MID-REPRODUCTIVE AGE WOMEN

**Summary.** The survey results of 59 patients of early and mid-reproductive age with cervical dysplasia are analyzed. There is a high percentage of microbial load in conjunction with viruses, chlamydia, ureaplasma and mycoplasma to the damage regulation of the menstrual function, ovarian cysts, background diseases of cervical precancerous cervical pathology. These received results indicate the feasibility of the planned complex cytological, molecular, genetic, hormonal and morphological studies of early and mid-reproductive years old women with cervical dysplasia to develop individual approaches to treatments and reliable criteria for the clinical course of the disease.

**Key words:** reproductive age, dysplasia of the cervix, vagina microbiocenocys, human papilloma virus, diagnosis, colposcopy.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2014 р.

Дзись Наталія Петрівна - д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 986-18-82

© Запорожченко М.Б.

УДК: 618.14-006.363.03-02-092:546.41

Запорожченко М.Б.

Кафедра акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету (пров. Валіховський, 2., м.Одеса, 65023, Україна)

## РОЛЬ ФАКТОРУ РОСТУ І КАЛЬЦІЮ В ПАТОГЕНЕЗІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

**Резюме.** Обстежено 327 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на групи: група I - контрольна - 21 практично здорова жінка, II - 102 жінки з простою лейоміомою, III - 204 жінки з проліферуючою лейоміомою. Проводили кількісне визначення вмісту кальцію в суцільній та менструальній крові атомно-абсорбційним методом, частоти алелей поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту - методом полімеразної ланцюгової реакції. Сумарна частота поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту при простій лейоміомі склала 91,2%, при лейоміомі проліферативного типу - 90,7% з величиною співвідношень шансів (oddsratio, OR) 1,9; 2,0 і знаходились у межах довірчого інтервалу (CI) - 0,53-2,19; P=0,95. При лейоміомі проліферуючого типу відмічалось достовірне зниження вмісту кальція у суцільній крові у 1,1 рази у порівнянні до норми, зростання у менструальній крові у 3,3 рази, ніж у суцільній крові (p<0,001).

**Ключові слова:** фактор росту, кальцій, лейоміома матки, проліферативний тип.

## Вступ

Лейоміома матки представляє серйозну проблему в медицині і залишається в центрі уваги науковців світу [Буянова і др., 2008]. Це обумовлено зростом частоти зустрічаємості патології та її ускладненнями, особливо у жінок репродуктивного віку. Згідно сучасним уявленням, лейоміома матки представляє собою моноклональний проліферат. Одна із сучасних теорій виникнення клітини-попередника лейоміоми матки базується на утворенні дефекту клітини в період онтогенетичного розвитку матки [Косей, 2009]. Мутантний міоцит є наслідком соматичної мутації. Кожна лейоміома розвивається з однієї звичайної м'язової клітини (міоцита) і є моноклональною. Мезенхімальні пухлини матки виникають з міометрія і ендометріальної стромы. Міометрій починає розвиток з латеральної частини мезодермальної стінки мюлерових проток. Ендометріальна строма розвивається з їхньої медіальної частини [Ибрагимова, Доброхотова, 2011].

Останніми роками визначено понад 100 генів, що регулюють рост клітин міоми, включаючи гени фактора росту. Незважаючи на значні досягнення у вивченні етіологічних чинників, патогенетичних механізмів розвитку лейоміоми матки, ряд важливих питань залишаються відкритими. Залишається відкритим питання патогенетичного механізму росту лейоміоми простого та проліферативного типу тощо [Косей, 2009].

В організмі людини існує єдина система факторів росту, що відіграє головну роль в процесах росту і диференціювання тканин, міжклітинної кооперації, гемопоезі, ангиогенезу тощо.

Фактори росту координуються системою клітинних реакцій, які регулюються локальними медіаторами - цитокінами і стероїдними гормонами. Ступінь змін в міометрії залежить від рівня естрогенів та факторів росту [Ахметов, Хакимуллина, 2010].

Основну роль у проліферації клітинних компонентів ендотелію судин відіграє васкулярно-ендотеліальний фактор. У генезі васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) певну роль має поліморфізм 1154 G/A гена VEGF, який представлений 2 алелями: G - нормальний варіант і A - мутантний варіант. У гомозигот A/A рівень VEGF у крові достовірно нижчий, ніж у індивідів з генотипом G/G, що свідчить про вплив даного поліморфізму на експресію гена VEGF і клінічно проявляється виникненням мутантного міоцита, розвитком неконтрольованого неоангіогенезу, лейоміоми. При лейоміомі, особливо проліферативного типу, рівень васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) знижений у 2 рази, а частота алеля 1154 A гена VEGF достовірно вище 1,5 рази, ніж у групі контролю [Stevens et al., 2003].

Надлишок, дефіцит, дисбаланс вмісту кальцію призводить до розвитку мікроелементозу. Кальцій здатний пошкоджувати структуру гена VEGF, негативно впливати на процеси мітозу, диференціювання, апоп-

тозу, що має принципове значення при дослідженні патогенетичних механізмів розвитку лейоміоми [Кудрин, Громова, 2006].

Дисбаланс обміну кальцію змінює склад крові, призводить до підвищення швидкості агрегації тромбоцитів, збільшення вмісту фібриногену, зниження кількості еритроцитів, порушення процесів мікроциркуляції [Мищенко, Руденко, 2009].

Виходячи з вище сказаного, метою нашої роботи є дослідження ролі макроелемента кальцію і молекулярно-генетичних особливостей в патогенезі лейоміоми матки у жінок з поліморфними алелями гена васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF 1154 G/A).

## Матеріали та методи

Обстежено 327 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на групи: група I групи (контрольну) склали 21 практично здорові жінки, II - 102 жінки з простою лейоміомою, III - 204 жінки з проліферуючою лейоміомою.

Кількісно визначили вміст кальцію в суцільній крові та менструальній крові на атомно-абсорбційному спектрофотометрі "Сатурн-3" у полум'ї ацетилен-повітря і "AAS-3" при наявності електротермічного атомізатора "Графіт-3" з використанням калібровочних розчинів, розроблених в ФХІ АН України ім. А.В.Богацького.

Визначення частоти алелей поліморфізму 1154 G/A гена васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) проводили методом ПЛР на дослідженні підготовлених препаратів ДНК з венозної крові вагітних. Кількість виділених препаратів ДНК оцінювали методом електрофорезу в агарозному гелі (система відеодокументації Imago) і спектрофотометрично (спектрофотометр MicroWave-X, Biotech). Реакцію ампліфікації проводили в об'ємі 20 мкл з відповідними праймерами на ампліфікаторі PRIMUS (MWG-biotech, Germany). За допомогою градієнтного блоку для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (Icycler, Bio-Rad) визначали наявність та вид досліджуваних генотипів.

Для гена гена васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) визначали частоту генотипів G/G, A/A, G/A. Крім частоти поліморфізму, визначали величину співвідношення шансів (oddsratio, OR) - показник, який показує, у скільки разів можливість розвитку лейоміоми матки у досліджуваних групах вагітних відрізняється від такої у групі здорових пацієнтів. Довірчий інтервал CI - 0,53 - 2,69; P=0,95. У межах довірчого інтервалу - шанс позитивний. Формула для визначення OR: вид  $OR = (A/B) : (C/D)$ , де A - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів, B - % або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів у контрольній групі. C - %, або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів, D - %, або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів у групі спостереження.

### Результати. Обговорення

За участі факторів росту відбувається пара-, аутокринна регуляція і контроль за проліферацією клітин, регуляція міжклітинних взаємодій. Результати визначення частоти поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у жінок з лейоміомою матки представлені в таблиці 1.

У групі I частота нормального гомозиготного генотипу G/G складає 14 (66,7%). Гомозиготний поліморфний генотип 1154 A/A гена VEGF у контрольній групі визначено в 1 випадку (4,8%), G/A - у 6 (28,6%). Для європоїдної раси показники контрольної групи не виходили за межі популяційних даних.

У групі II частота нормального гомозиготного генотипу G/G гена VEGF визначена у 8,8% випадків, поліморфного гомозиготного генотипу 1154 A/A гена VEGF - у 63,7%, різниця з контрольною групою була достовірною ( $p < 0,001$ ), гетерозиготного варіанту G/A - у 27,5%.

У групі III частота генотипів G/G, A/A, G/A відповідно склала 9,3%; 65,7%; (різниця з контрольною групою достовірна -  $p < 0,001$ ), 25,0% випадків.

Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) за групами II і III склала, відповідно, 1,9; 2,0. Шанси розвитку лейоміоми матки знаходились в межах довірчого інтервалу (CI) - 0,53 - 2,19;  $P = 0,95$ .

Сумарна частота поліморфізму гомозиготного генотипу G/G і гетерозиготного варіанту G/A по алелі A гена васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у групі II при простій лейоміомі склала 91,2%, у групі III при лейоміомі проліферативного типу - 90,7%.

Серед факторів міжклітинних взаємовідносин важливе місце належить обміну кальція, якому властива роль порушувати функцію різних генів. Кальцій приймає участь у процесах програмування смерті клітини, апоптозу.

**Таблиця 1.** Частота поліморфізму гена васкулярно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у жінок з лейоміомою матки.

Генотипи	Групи					
	I, n-21		II, n-102		III, n-204	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
G/G	14	66,7	9	8,8*	19	9,3*
A/A	1	4,8	65	63,7*	134	65,7*
G/A	6	28,6	28	27,5	51	25,0

**Примітка:** \* -  $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи.

**Таблиця 2.** Вміст кальцію у суцільній та менструальній крові у досліджуваного контингенту (ммоль/л).

Кров	Групи		
	I, n-21	II, n-102	III, n-204
Суцільна	3,03±0,01	3,02±0,01	2,88±0,01#
Менструальна	6,13±0,12*	8,2±0,11*#	9,6±0,11*#

**Примітки:** 1. \* $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи I та групи II; 2. \* $p < 0,001$  по відношенню до вмісту у суцільній крові.

Вміст кальцію у суцільній та менструальній крові у досліджуваного контингенту наводиться у таблиці 2.

У суцільній крові жінок групи I (контрольної) вміст Ca склав 3,03±0,01 ммоль/л. Матка, як орган, має властивість накопичувати кальцій у клітинах та у позаклітинному просторі тканин міометрію, ендометрію, про що свідчить рівень кальцію у менструальній крові, де вміст Ca склав 6,13±0,12 ммоль/л, що у 2,0 рази більше, ніж у суцільній крові ( $p < 0,001$ ) і що узгоджується з регіональними показниками норми.

У жінок групи II з простою лейоміомою матки у суцільній крові вміст Ca дорівнював склав 3,02±0,01 ммоль/л, що достовірно не відрізнялось від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). В той же час, у менструальній крові концентрація кальція досягла 8,2±0,11 ммоль/л, що у 2,6 рази більше, ніж у суцільній крові та у 1,3 рази по відношенню до вмісту у менструальній крові контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

При лейоміомі проліферуючого типу у групі жінок III відмічалось достовірне зниження вмісту кальція у суцільній крові у 1,1 рази ( $p < 0,001$ ) по відношенню до контрольної групи (2,88±0,01 ммоль/л). У менструальній крові концентрація кальція достовірно зростала до 9,6±0,11 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), що було у 3,3 рази більше, ніж у суцільній крові та у 1,6 рази більше у порівнянні зі вмістом у менструальній крові жінок групи I.

Вміст кальція в міометрії, ендометрії та міоматозних вузлах при лейоміомі матки, про який з певною мірою можна судити по вмісту Ca у менструальній крові, дозволяє припустити, що при лейоміомі матки характерним є розвиток дисмікроелементозу кальція у вигляді субклінічної гіпокальціємії та субклінічного гіперкальцінозу у тканинах матки.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Поліморфізм гена васкулярно-ендотеліального фактору росту є патогенетичним ланцюгом розвитку лейоміоми матки, механізм дії якого відбувається в наслідок пара-, аутокринної регуляції і контролю за проліферацією клітин, регуляції міжклітинних взаємодій, про що свідчить частота його визначення (90,7% - 91,2%).

2. Вміст кальцію в суцільній та менструальній крові підтверджує його прогностичну значимість, як ланцюга процесу апоптозу, дозволяє виявити розвиток дискальцінозу у вигляді субклінічної гіпокальціємії та субклінічного гіперкальцінозу у тканинах матки, що клінічно проявляється розвитком простої, або лейоміоми проліферативного типу в залежності від ступеня виразності дискальціноза.

Подальші дослідження направлені прогнозування розвитку гінекологічних ускладнень у жінок з міомою матки з застосуваннями молекулярно-генетичних предикторів їх виникнення.

## Список літератури

- Ахметов И.И. Роль полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов в ремоделировании сердечно-сосудистой системе спортсменов /И.И.Ахметов, А.М.Хакимулина //Казанский мед. журнал.- 2010.- №4.- С.66-69.
- Буянова С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки /С.Н.Буянова, М.В.Мгелиашвили, С.А.Петракова //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2008.- Т.8, №6.- С.45-51.
- Ибрагимова Д.М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием /Д.М.Ибрагимова, Ю.Э.Доброхотова //Росс. вестник акушера-гинеколога.- 2011.- №2.- С.37-43.
- Косей Н.В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. д. мед. н.: спец. 14.01.01 /Н.В.Косей.- К., 2009.- 36с.
- Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии /А.В.Кудрин, О.А.Громова.- М.; ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 304с.
- Мищенко В.П. Вміст мікро-, макроелементів в тканинах плацент матерів, що мали дітей з природженими вадами розвитку /В.П.Мищенко, І.В.Руденко //Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України.- К.: "Інтермед", 2009.- С.403-404.
- Haplotype Analysis of the Polymorphic Human Vascular Endothelial Growth Factor Gene Promoter /A.Stevens, J.Soden, P.E.Bronchley [et al.] //Cancer Reseach.- 2003.- Vol.63.- P.812-816.

**Запорожченко М.Б.**

# РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА И КАЛЬЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ТИПА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** Обследовано 327 женщин репродуктивного возраста, которые были распределены на группы: группа I ? контрольная - 21 практически здоровая женщина, II - 102 женщины с простой лейомиомой, III - 204 женщины с пролиферирующей лейомиомой. Проводили количественное определение содержания кальция в цельной и менструальной крови атомно-абсорбционным методом, частоту аллелей полиморфизма гена васкулярно-эндотелиального фактора роста определяли методом полимеразной цепной реакции. Суммарная частота полиморфизма гена васкулярно-эндотелиального фактора роста при простой лейомиоме составила 91,2%, при лейомиоме пролиферативного типа - 90,7% с величиной соотношений шансов (odds ratio, OR) 1,9; 2,0 и находилась в пределах доверительного интервала (CI) - 0,53 - 2,19; P=0,95. При лейомиоме пролиферативного типа отмечалось достоверное снижение содержания кальция в цельной крови в 1,1 раза по сравнению с нормой и увеличение в 3,3 раза в менструальной крови, чем в цельной крови (p<0,001).

**Ключевые слова:** фактор роста, кальций, лейомиома матки, пролиферативный тип.

**Zaporozhchenko M.B.**

# GROWTH FACTOR AND CALCIUM ROLE IN A PATHOGENY LEIOMYOMA OF PROLIFERATIVE TYPE AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

**Summary.** 327 women of reproductive age who were examined and divided into the groups: group I - control group - 21 almost healthy women, II - 102 women with simple leiomyoma, III - 204 women with leiomyoma of proliferative type. The quantitative definition of the maintenance of calcium in integral and menstrual blood an atomic absorption method were made, frequencies of alleles of polymorphism of a gene vascular-endotelial factor of growth was made with a method of polymerase chain reaction. The total frequency of polymorphism of a gene vascular-endotelial factor of growth at simple leiomyoma compounded 91.2%, at leiomyoma of proliferative type - 90,7% with size of interrelations of chances (odds ratio, OR) 1,9; 2,0 also was in confidence interval limits (CI) - 0,53 - 2,19; P=0,95. At leiomyoma of proliferative type authentic decrease in the maintenance of calcium in integral blood in 1,1 times in comparison with norm and augmentation by 3,3 times in menstrual blood, than in integral blood (p<0,001) was marked.

**Key words:** growth factor, calcium, leiomyoma, uterus, proliferative type.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2014 р.

Запорожченко Марина Борисівна - к. мед. н., докторант кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, завідувачка гінекологічним відділенням Одеського медичного центру; +38 067 749-67-58

© Петров В.А., Гоженко А.І.

УДК: 616-092.19

**Петров В.А.<sup>1</sup>, Гоженко А.І.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Чернівецька обласна психіатрична лікарня (вул. Мусоргського 2, м. Чернівці, 58000, Україна); <sup>2</sup>ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту" (вул. Канатна 92, м. Одеса, 65039, Україна)

# РОЛЬ ЕНДОГЕННИХ ТА ЕКЗОГЕННИХ РИТМІВ У ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ВІДМІНИ ВНАСЛІДОК ВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ

**Резюме.** У статті наведені результати досліджень щодо використання показників біоритмів людини та показників космічної погоди у прогнозуванні розвитку та важкості алкогольного делірію. Вегетативна дисфункція визначалася методом оцінки варіабельності серцевого ритму в пацієнтів зі станом відміни внаслідок вживання алкоголю в умовах реанімаційного відділення. Отримані дані порівнювалися з варіантами норми відповідних показників варіабельності серцевого ритму. Отримані результати свідчать про залежність ступеню вираженості деліріозних розладів від фази ендогенних та екзогенних ритмів.

**Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму, вегетативна дисфункція, біоритм, космічна погода, делірій.