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

Здобутки клінічної і експериментальної медицини

Науково-практичний журнал

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

Achievements of Clinical and Experimental Medicine

Scientific and Practical journal

2(21)/2014

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Бабінець Л. С.
Відповідальний секретар – Андрїїшин О. П.

Ковальчук Л. Я.
Швед М. І.
Яшан О. І.
Волков К. С.
Бігуняк В. В.
Мисула І. Р.
Гнатюк М. С.
Грубник В. В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Андрейчин М. А. (Тернопіль)
Андрейчин С. М. (Тернопіль)
Боднар Я. Я. (Тернопіль)
Вадзюк С. Н. (Тернопіль)
Галайчук І. Й. (Тернопіль)
Геряк С. М. (Тернопіль)
Голяченко О. М. (Тернопіль)
Гонський Я. І. (Тернопіль)
Гощинський В. Б. (Тернопіль)
Грошовий Т. А. (Тернопіль)
Гудима А. А. (Тернопіль)
Дем'яненко В. В. (Тернопіль)
Зербіно Д. Д. (Львів)
Климнюк С. І. (Тернопіль)
Кліщ І. М. (Тернопіль)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Кресюн В. Й. (Одеса)
Луцик О. Д. (Львів)
Маланчук Л. М. (Тернопіль)
Пасєчко Н. В. (Тернопіль)
Посохова К .А. (Тернопіль)
Середюк Н. М. (Івано-Франківськ)
Сміян С. І. (Тернопіль)
Файфура В. В. (Тернопіль)
Федорців О. Є. (Тернопіль)
Фіра Л. С. (Тернопіль)
Черних В. П. (Харків)
Шкробот С. І. (Тернопіль)

ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНОЇ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

(науково-практичний журнал)

Заснований у 2003 році.
Виходить 2 рази на рік.

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 16983-5753ПР від 29.06.2010 р.

Журнал "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" включено до переліку наукових фахових видань ВАК України. Протокол № 1-05/3 від 14.04.2010 р. (медичні науки, біологічні науки, фармацевтичні науки). Журнал включено до Міжнародної наукометричної бази Google Scholar.

Засновник і видавець:
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Адреса редакції:
Журнал
"Здобутки клінічної і експериментальної медицини"

Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 434956
(0352) 431133
Факс: (0352) 524183
e-mail: journaltdmy@gmail.com

Рекомендовано до видання Вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 7 від 27.11.2014 р.)

Рукописи рецензуються.

Редколегія залишає за собою право редагування. За істинність наведених результатів і реклами відповідальність несуть автори і рекламодавці.

У разі передруку матеріалів посилання на журнал обов'язкове.

ТДМУ
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Відповідальна за випуск	Л. С. Бабінець
Редагування і коректура	Л. П. Капкаєва
Комп'ютерна верстка	С. В. Левченко
Оформлення обкладинки	П. С. Кушик

Підписано до друку 28.11.2014. Формат 60×84/8.
Гарнітура Pragmatica.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 33,48. Обл.-вид. арк. 33,29.
Наклад 600. Зам. № 15.

Видавець і виготівник
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

ЗМІСТ

ПАМ'ЯТІ РЕКТОРА ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАМН УКРАЇНИ, ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА НАУКИ І ТЕХНІКИ, ПРОФЕСОРА ЛЕОНІДА ЯКИМОВИЧА КОВАЛЬЧУКА 11

Н. С. Михайловська, Т. О. Кулинич, О. В. Кулинич
ВПЛИВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ НА РОЗВИТОК КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ
N. S. Mykhailovska, T. O. Kulynych, O. V. Kulynych
INFLUENCE OF ENDURED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA TO DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE 12

К. А. Посохова, І. П. Стечишин, В. В. Підгірний
ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНОВМІСНИХ СПОЛУК НА СТАН МІОКАРДА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ
K. A. Posokhova, I. P. Stechyshyn, V. V. Pidhirnyy
INFLUENCE OF CORVITIN-CONTAINING COMPOUNDS ON MYOCARDIUM STATUS IN DIABETES MELLITES TYPE 2 17

О. В. Тригубчак
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК
O. V. Tryhubchak
MARKETING RESEARCHES OF EFFERVESCENT TABLETS MARKET 22

О. В. Авдєєв
ДИНАМІКА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІНГІВІТУ
O. V. Avdyeyev
DYNAMICS OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS OF ORAL FLUID OF CHILDREN IN THE TREATMENT OF GINGIVITIS 26

Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький
АКТИВНІСТЬ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ОРГАНАХ ЩУРІВ ПІСЛЯ УРАЖЕННЯ ЇХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ ТА КАРБОФОСОМ
L. A. Boyko, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi
ACTIVITY OF THE BIO-ENERGETIC PROCESSES IN THE RAT'S ORGANS AFTER AFFECTING WITH TETRACHLOROMETHANE AND CARBOPHOS 29

О. Р. Боярчук
СЕЗОННІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ РЕВМАТИЧНОЇ ЛИХОМАНКИ У ДІТЕЙ
O. R. Boyarchuk
SEASONAL PECULIARITIES OF ACUTE RHEUMATIC FEVER IN CHILDREN 32

Д. В. Вакуленко, Л. О. Вакуленко
АЛГОРИТМ ПРИЗНАЧЕННЯ І ПРОВЕДЕННЯ ПРОЦЕДУРИ МАСАЖУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ІНФОРМАЦІЙНІЙ СИСТЕМІ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ
D. V. Vakulenko, L. O. Vakulenko
ALGORITHM PURPOSE AND PROCEDURE OF MASSAGE FOR USE IN THE INFORMATION SYSTEM OF PHYSICAL REHABILITATION 36

О. В. Вельчинська
ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ САРКОМИ 45 ХІМІКО-БІОЛОГІЧНИМ АДДУКТОМ 1,1-БІС-[5-БРОМОПІРИМІДИН-2',4'-ДІОН-1'-ІЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛЕНУ ТА БАКТЕРІЙНОГО ЛЕКТИНУ
O. V. Velchynska
INVESTIGATION OF THE TREATMENT'S POSSIBILITY OF SARCOMA 45 BY THE CHEMICAL-BIOLOGICAL ADDUCT OF THE BIS-[5-BROMOPYRIMIDINE-2',4'-DIONO-1'-IL]-2-BROMO-2'-CHLOROETHYLENE AND BACTERIAL LECTIN 43

О. С. Волошин, І. Б. Чень, В. Д. Волошин
ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ В ОСІБ З РІЗНИМ ІНДЕКСОМ РУФ'Є
O. S. Voloshyn, I. B. Chen, V. D. Voloshyn
FEATURES OF PSYCHO-PHYSIOLOGICAL STATE IN INDIVIDUALS WITH VARIOUS RUFYE'S INDEX 45

І. І. Герасимець
ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАСТОЙКИ ТА ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ НА МОДЕЛІ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ
I. I. Herasymets
RESEARCH OF THE BLACK MULBERRY LEAVES HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES ON THE MODEL OF PARACETAMOL HEPATITIS 49

І. В. Гунас, О. І. Макарова, А. О. Очеретнюк, С. В. Прокопенко
ЗМІНИ ВІДНОСНОГО ОБ'ЄМУ ПОШКОДЖЕНИХ ДІЛЯНОК ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ ПРОТЯГОМ МІСЯЦЯ ПІСЛЯ ЛОКАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ ШКІРИ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇ КОЛОЇДНИМИ ГІПЕРОСМОЛЯРНИМИ РОЗЧИНАМИ
I. V. Hunas, O. I. Makarova, A. O. Ocheretnyuk, S. V. Prokopenko
CHANGE OF RELATIVE VOLUME IN DAMAGED AREAS OF LUNG IN RATS WITHIN ONE MONTH AFTER LOCAL HYPERTHERMIA OF SKIN AND WITH CORRECTION OF COLLOID HYPEROSMOLAR SOLUTION 54

А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ МОДЕЛЮВАННЯ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ У ЩУРІВ
A. Ye. Demkovych, Yu. I. Bondarenko
PATHOGENETIC BASIS POSTEXTRACTION ALVEOLITIS MODELING IN RATS 59

Ю. С. Забігайло
МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ
Yu. S. Zabihailo
MARKETING ANALYSIS OF MEDICATIONS FOR HYPOTHYROIDISM TREATMENT ON UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET 63
Н. О. Зарівна
ВИБІР ЕКСЦИПІЄНТІВ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПОРОШКОВОЇ МАСИ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ КАПСУЛ
N. O. Zarivna
CHOOSING OF EXCIPIENTS FOR OBTAINING POWDER MASS FROM ESSENTIAL OIL OF THYME IN DEVELOPING SOLID CAPSULES 69
О. В. Заремба
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД УМОВ ПРАЦІ ТА МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ
O. V. Zaremba
DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION PARAMETERS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA DEPENDING ON WORK CONDITIONS AND TREATMENT 73
О. Й. Зарічна, І. Б. Івануса, І. М. Кліщ
ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ
O. Y. Zarichna, I. B. Ivanusa, I. M. Klishch
HUMORAL FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM OF RATS WITH ACUTE HEPATITIS INDUCED BY MERKAZOLIL HYPOTHYROIDISM 77
Т. А. Ковальчук
ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ
T. A. Kovalchuk
GENETIC ASPECTS OF HERITABLE DISORDERS OF CONECTIVE TISSUE OF THE HEART IN CHILDREN 81
О. Б. Комарова
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СУГЛОБІВ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ
O. B. Komarova
DYNAMIC PARAMETERS OF ULTRASOUND OF JOINTS AFTER COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS 87
Н. В. Кресюн
АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНПЕРОКСИДАЗИ ТА ГЛУТАТІОНРЕДУКТАЗИ В СІТКІВЦІ ОКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ДЕЛЬТА-СОН ІНДУКУЮЧОГО ПЕПТИДУ
N. V. Kresyun
GLUTATHIONEPEROXIDASE AND GLUTATHIONEREDUCTASE ACTIVITY IN RETINA UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES AND DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE ADMINISTRATION 91
О. Г. Кущ
ЛЕКТИНРЕЦЕПТОРНИЙ АПАРАТ ІНТЕРДИГИТУЮЧИХ КЛІТИН ПАРАКОРТИКАЛЬНОЇ ЗОНИ ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА
O. H. Kushch
LECTIN RECEPTOR OF APPARATUS OF THE INTERDIGITATING HISTIOCYTES OF PARACORTICAL AREA OF LYMPH NODE 95
Л. С. Логойда
ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ПЛОДІВ TETRAPLEURA TETRAPTERA
L. S. Lohoyda
STUDING OF AMINO ACID COMPOSITION OF FRUITS TETRAPLEURA TETRAPTERA 99
Р. В. Марабян, Н. І. Макєєва, О. О. Ріга
ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНІВ МЕТАБОЛІТІВ ДІЯЛЬНОСТІ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ В УМОВАХ БАТЬКІВСЬКОЇ ДЕПРИВАЦІЇ
R. V. Marabyan, N. I. Makyeyeva, O. O. Riha
CHARACTERISTIC OF METABOLITES RANGES OF INTESTINE IN INFANTS WITH PARALYTIC SYNDROMES UNDER PARENTAL DEPRIVATION 103
У. Д. Матолич, В. І. Камінський, І. І. Швець, І. М. Горгота
ДИНАМІКА ЗМІН МІКРОФЛОРИ ПРИ ЛІКУВАННІ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ
U. D. Matolych, V. I. Kaminsky, I. I. Shvets, I. M. Horhota
DYNAMICS OF CHANGES OF MICROFLORA IN THE TREATMENT OF PHLEGMONS OF THE MAXILL OF ACIALAREA .. 108
М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Р.С. Вастьянов, К. Ф. Шемонаєва
ДЕПРИМУЮЧІ ЕФЕКТИ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (MG, CO) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ)
M. V. Matyushkina, V. V. Hodovan, R. S. Vastyanov, K. F. Shemonayeva
INHIBITORY EFFICACY DIFFERENT METALS (MG, CO) BIS(CITRATE) GERMANATES (STANNATES) NEUROTROPIC ACTIVITY 111

Т. М. Муратова
ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ ФОРМОЮ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ
T. M. Muratova
PECULIARITIES OF RATS WITH CHRONIC FORM OF EPILEPTIC ACTIVITY BEHAVIOR UNDER CONDITIONS OF LEVETIRACETAM APPLICATION 116
О. Ю. Надбродна
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННІ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ
O. Yu. Nadbrodna
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF HUMAN ORGANISM WITH THE DISEASE IN METABOLIC SYNDROME ... 122
І. К. Нурметова
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВІДНОСНОЇ МАСИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ ПРОТЯГОМ МІСЯЦЯ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ КОЛОЇДНИМИ ГІПЕРОСМОЛЯРНИМИ РОЗЧИНАМИ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ ТА HAES-LX-5 %
I. K. Nurmetova
DYNAMICS OF CHANGES IN THE RELATIVE WEIGHT OF THYROID GLANDIN RATS ORGANISMS DURING A MONTH AFTER THE SKIN BURN AND ITS CORRECTION BY COLLOID HYPEROSMOLAR SOLUTION OF LACTOPROTEIN WITH SORBITOL AND HAES-LX-5 % 126
Л. М. Палиця, С. О. Ястремська, М. М. Корда
ФУЛЕРЕНИ C_{60} ПОСИЛЮЮТЬ ВИКЛИКАНИЙ ТОЛУОЛОМ ОКСИДАТИВНИЙ ТА НІТРООКСИДАТИВНИЙ СТРЕС
L. M. Palytsia, S. O. Yastremska, M. M. Korda
FULLERENES C_{60} ENHANCE OXIDATIVE AND NITROOXIDATIVE STRESS CAUSED BY TOLUENE 130
О. В. Петренко, О. Б. Хайтович, Н. Н. Підченко, Ю. О. Ільїчов
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА V.CHOLERAE O1, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ
O. V. Petrenko, O. B. Khaytovych, N. N. Pidchenko, Yu. O. Ilyichov
MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF V. CHOLERAE O1 ISOLATED FROM PATIENTS WITH ACCUTE ENTERIC INFECTION IN UKRAINE 135
О. О. Підмурняк
ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ З ПРИВОДУ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ СЕЧОВИДІЛЬНИХ ШЛЯХІВ
A. A. Pidmurniak
DYNAMICS OF KIDNEYS FUCTIONAL CONDITION AFTER OPERATIVE INTERVENTIONS DUE TO UPPER URINARY TRACT PATHOLOGY 139
С. Г. Полінкевич
ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ – 1 У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ
S. H. Polinkevych
DYNAMICS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR – 1 IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC TOXIC HEPATITIS 143
Н. А. Рикало, Л. О. Яровенко
ХАРАКТЕРИСТИКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЩУРІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ
N. A. Rykalo, L. O. Yarovenko
CHARACTERISTIC OF THE BIOCHEMICAL INDEX IN RATS WITH CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION AND AFTER CORRECTION. AGE FEATURES 147
А. М. Романюк, А. Б. Коробчанська, Є. В. Кузенко, О. О. Терещенко, С. А. Романюк
РІСТ І ФОРМОУТВОРЕННЯ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ І ЗУБІВ В УМОВАХ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ
A. M. Romaniuk, A. B. Korobchanska, Ye. V. Kuzenko, O. O. Tereshchenko, S. A. Romaniuk
GROWTH AND FORMATION OF MANDIBLE AND TEETH UNDER INFLUENCE OF SALTS OF HEAVY METALS 151
З. Л. Савчук, І. М. Кліщ, Ю. І. Пістун
СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У КРОЛІВ З ХІМІЧНИМ ОПІКОМ РОГІВКИ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ
Z. L. Savchuk, I. M. Klishch, Y. I. Pistun
STATE OF THE IMMUNE SYSTEM CELLULAR LINK IN RABBITS WITH CHEMICAL BURNS OF THE CORNEA IN CASE OF MERKAZOLIL-INDUCED HYPOTHYROIDISM 154
Г. С. Сатурська
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ТКАНИНІ МІОКАРДА ЩУРІВ ІЗ РІЗНОЮ ІНДИВІДУАЛЬНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ ПРИ РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ
H. S. Saturska
CHANGE OF PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION IN MYOCARDIAL TISSUE OF RATS WITH DIFFERENT INDIVIDUAL RESISTANCE TO HYPOXIA DURING THE DEVELOPMENT OF DIFFUSE ISCHEMIC-NECROTIC CARDIOSCLEROSIS 159
І. О. Сорока, К. С. Волков, Н. Є. Лісничук
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕНДОТОКСИКОЗІ
I. O. Soroka, K. S. Volkov, N. Ye. Lisnychuk
MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE CEREBRAL CORTEX IN CHRONIC ENDOTOXEMIA 164

Н. Р. Сохор
АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ ПРИ РІЗНИХ ПІДТИПАХ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ
N. R. Sokhor
ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE AT DIFFERENT SUBTYPE OF ISCHEMIC STROKE IN ACUTE PERIOD 168
Г. Я. Ступницька
ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ІНТЕГРАЛЬНИХ ІНДЕКСІВ
H. Ya. Stupnytska
ASSESSMENT OF SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE USING THE INTEGRAL INDEX 173
В. І. Ткаченко, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко
АНАЛІЗ ПОШИРЕНОСТІ ТА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2004–2013 РР.
V. I. Tkachenko, N. V. Vydyborets, O. F. Kovalenko
ANALYSIS OF PREVALENCE AND INCIDENCE OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS AMONG PEOPLE OF UKRAINE AND KYIV REGION FOR 2004–2013 YEARS 177
М. В. Турчин
ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ КЕРАТОКСЕНОІМПЛАНТАТОМ
M. V. Turchyn
PECUILARITIES OF HUMORAL IMMUNITY IN CASE OF EXPERIMENTAL NONPENETRATIVE MECHANICAL TRAUMA OF CORNEA AND ITS CORNEAL KSENOIMPLANT CORRECTION 183
Ю. А. Федченкова, О. В. Гамуля, О. П. Хворост
ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК СИРОВИНИ ОГІРКА ПОСІВНОГО
Yu. A. Fedchenkova, O. V. Hamulya, O. P. Khvorost
STUDY OF PHENOLIC COMPOUNDS OF RAW MATERIAL CUCUMBER SEEDING 188
Л. Я. Федонюк, Н. П. Пентелейчук, Б. І. Корильчук
МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН ПЕРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКОВИХ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В НОРМІ
L. Ya. Fedoniuk, N. P. Penteleychuk, B. I. Korylchuk
MORPHOLOGICAL EXAMINATION OF TENDINOUS CORDS OF THE ATRIOVENTRICULAR HEART VALVES IN NEWBORNS WITHIN THE NORM 190
І. О. Федяк
ВИВЧЕННЯ СОЦІАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДИТЯЧОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДЛЯ ПІДТВЕРДЖЕННЯ СТАТУСУ СОЦІАЛЬНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
I. O. Fedyak
REASEARCH OF THE SOCIAL CHARACTERISTICS OF CHILDHOOD TUBERCULOSIS TO CONFIRM THE STATUS OF A SOCIAL DISEASE 194
І. С. Фоменко, Т. І. Бондарчук, О. Я. Скляров
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗИ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ТА ТКАНИНІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ
I. S. Fomenko, T. I. Bondarchuk, O. Ya. Sklyarov
STUDY OF THE ACTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS UPON LIPOPEROXIDATION PROCESSES AND NO-SYNTHASES ACTIVITY IN GASTRIC MUCOSA AND PANCREAS OF RATS 198
А. І. Цвях
ТРАВМИ ГОМІЛКИ У СТРУКТУРІ ПОЛІТРАВМИ В РОЗРІЗІ ОБСТАВИН ТРАВМАТИЗМУ
A. I. Tsvyakh
TIBIA TRAUMAS IN A STRUCTURE OF POLYTRAUMA IN TERMS OF INJURY'S CIRCUMSTANCES 202
З. М. Ящишин, Л. М. Заяць, О. Д. Свистак, Г. Я. Юкіш, М. Р. Герасимчук
ЗМІНИ В КРОВОПОСТАЧАННІ ТА СТРУКТУРНІЙ ОРГАНІЗАЦІЇ ГАНГЛІЇВ М'ЯЗОВО-КИШКОВОГО НЕРВОВОГО СПЛЕТЕННЯ СТРАВОХОДУ ПІСЛЯ ПЕРЕВ'ЯЗКИ ЛІВОЇ ШЛУНКОВОЇ АРТЕРІЇ
Z. M. Yashchyshyn, L. M. Zayats, O. D. Svystak, H. Ya. Yukish, M. R. Herasymchyk
CHANGES IN BLOOD FLOW AND STRUCTURAL ORGANISATION OF GANGLIA MUSCULO-INTESTINAL NERVE PLEXUS OF THE ESOPHAGUS AFTER LIGATION OF THE LEFT GASTRIC ARTERY 206
Ю. М. Андрейчин
ТРОМБОМОДУЛІН ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ
Yu. M. Andreychyn
THROMBOMODULIN AS MARKER OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH MAXILLARY SINUSITIS 209
Т. В. Сандуляк
МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ
T. V. Sandulyak
METHODOLOGY TO DEFINE HEALTH CONDITION OF NEWBORNS 212

МАТЕРІАЛИ VII НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЗА УМОВ ДІЇ НАДЗВИЧАЙНИХ ФАКТОРІВ НА ОРГАНІЗМ»

Р. О. Авдєєва, А. Б. Бойків, О. В. Авдєєв
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ЕКСПЕРИМЕНТІ 218

В. М. Акімова, Н. З. Луців
РОЛЬ СТРЕСУ У ФОРМУВАННІ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ 219

І. А. Бандас, М. М. Корда
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ НАНОСТРУКТУРНОГО ДІОКСИДУ КРЕМНІЮ – ВАЖЛИВЕ ЗАВДАННЯ БІОХІМІЇ І ТОКСИКОЛОГІЇ 220

Н. Б. Бегош, О. В. Бакалець, С. В. Дзига, Н. О. Суслова, Т. А. Заєць
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ ПІД ВПЛИВОМ РОБОТИ ЗА КОМП'ЮТЕРОМ 220

Р. В. Близнюк
ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ ТА СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ 221

О. О. Боб, І. В. Антошнишин, М. І. Марущак
РОЛЬ МАГНІЮ У ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛІМЕНТАРНОГО ОЖИРІННЯ 221

Ю. В. Боднарчук
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ НА 28 ДОБУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 222

Т. І. Бондарчук, І. С. Фоменко, О. Я. Скляров
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ NO-СИНТАЗИ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ТА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОГО МЕХАНІЗМУ ДІЇ 223

В. В. Вівсянник, Л. О. Зуб, С. В. Скоропляс, Л. О. Гавриш
ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК II–III СТАДІЙ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8 У КРОВІ ХВОРИХ НА ТЛІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ 224

З. Д. Воробець, О. І. Якубець, Д. З. Воробець
МЕХАНІЗМИ НЕОПЛАСТИЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЯЄЧНИКА У ЖІНОК ЗА УЧАСТІ АРГІНАЗИ 224

М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Слабий
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ МОРФОЛОГІЇ СУДИН ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПІВ ЙОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ 225

А. І. Гоженко, О. А. Васильєв
ВПЛИВ КСЕНОНУ НА РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЩУРІВ ПРИ ВОГНЕПАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ 226

Н. О. Горчакова, О. В. Шумейко, Н. В. Савченко
МЕТАБОЛІТОТРОПНА ТА ОРГАНОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ГЕРМОГРАНУ ПРИ ГОСТРІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ 227

А. О. Град
УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ НА 14 ДОБУ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 228

А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛУНКИ ВИДАЛЕНОГО ЗУБА ТА ПРИЛЕГЛИХ ТКАНИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ 229

Н. Р. Дем'янчук, Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Т. В. Ізотова
РІВЕНЬ IL-1β, IL-10 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ЛАКТАЦІЙНИХ МАСТИТАХ 229

О. В. Денефіль
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ 230

Є. І. Дубовик
ЗВ'ЯЗОК C2255T ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИДРЕДУКТАЗИ З РОЗВИТКОМ ІШЕМІЧНОГО АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІНСУЛЬТУ 231

О. Я. Жураківська, В. В. Титик, В. М. Жураківський, В. М. Перцович
РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ МІКРОАНГІОПАТІЙ 232

Є. В. Залигіна, Д. В. Педоренко, В. Ю. Слєсарчук, О. А. Подплетня
ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ ГОРІХА ВОЛОСЬКОГО ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СТРЕСОВИХ ВИРАЗОК 233

О. Р. Іванців, Ю. І. Попович
СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ 234

Л. І. Казак, В. Ю. Дяченко
РОЛЬ СУЧАСНИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ В ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ 235

М. М. Карабанович
ОСОБЛИВОСТІ РОЗЛАДІВ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЕД ЦИВІЛЬНОГО НАСЕЛЕННЯ ТА У ВІЙСЬКОВИХ В ОСЕРЕДКАХ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ 236

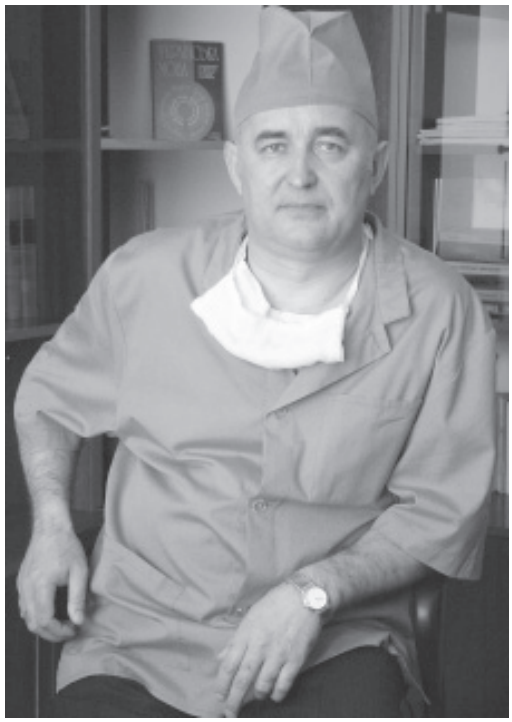
Т. В. Кащак
РОЛЬ РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕРІОДУ ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ 237

М. В. Кирилів, І. Р. Бекус, І. Б. Івануса
ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ОКИСНЕНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ БІЛИХ ЩУРІВ СОЛЯМИ КАДМІЮ ТА КОБАЛЬТУ 238
М. І. Кліщ
ДОСЛІДЖЕННЯ ВРІВНОВАЖЕНОСТІ НЕРВОВИХ ПРОЦЕСІВ У ШКОЛЯРІВ ЗІ СЛУХОВОЮ ДЕПРИВАЦІЄЮ 239
Т. М. Ковалишин, В. С. Сулима, У. В. Кузь
МОДЕЛЮВАННЯ МНОЖИННОЇ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА СПОСОБУ ЇЇ ЛІКУВАННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ДРІБНИХ ТВАРИНАХ 240
В. В. Ковальов, І. І. Луців
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ 241
М. А. Колішецька
ЗМІНА РІВНЯ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ 241
О. Є. Копач, А. А. Гудима
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПЕЧІНКИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ОТРУЄННЯ СОЛЯМИ МІДІ І ЦИНКУ 242
О. Є. Копач, О. М. Юрчишин
ВПЛИВ СОЛЕЙ МІДІ ТА ЦИНКУ НА ДИНАМІКУ ЦИТОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ 243
О. О. Костіна
ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ВМІСТУ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ МОДЕЛЬОВАНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ 244
І. О. Костіцька
ГІПОГЛІКЕМІЯ – КЛАСТЕР ДИЗРИТМІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 245
І. Б. Кремінська, Л. М. Заяць
РОЛЬ КОНЦЕНТРАЦІЙНИХ ЗМІН ЕНДОТЕЛІНУ В МЕХАНІЗМАХ РЕГУЛЯЦІЇ СУДИННОГО ТОНУСУ 246
Є. О. Лебедєва, М. М. Груша, О. М. Трембовецька, М. М. Брянський
ЗВИВИСТІСТЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ІШЕМІЗАЦІЇ МІОКАРДА 247
В. А. Левченко
ДИНАМІКА СПІВВІДНОШЕННЯ ТЕСТОСТЕРОН-КОРТИЗОЛ У ДІВЧАТ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ В УМОВАХ СТРЕС-ТЕСТУ 248
Р. Д. Левчук
ФУКНЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТОНКОЇ КИШКИ ТА РІВЕНЬ ЕНДОТОКСИКОЗУ В РАННІЙ ПЕРІОД СКЕЛЕТНОЇ, ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТА ПОЄДНАНОЇ ТРАВМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ 249
Л. М. Лісуха, В. Я. Березовський
ВПЛИВ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ЗОРОВО-МОТОРНУ РЕАКЦІЮ ДІТЕЙ, ЩО МЕШКАЮТЬ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ 250
В. П. Маховський, О. П. Мялюк, Р. Р. Осінчук, М. І. Марущак
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІЄТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ 251
А. С. Машевський
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ В УМОВАХ ГІПОЕСТРОГЕННОГО ОСТЕОПОРОЗУ 251
О. В. Мельник, О. П. Корнійчук, М. В. Купчак, З. Д. Воробець
ВЛАСТИВОСТІ NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ПРИ РОЗВИТКУ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ 252
Т. І. Микулець
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИПОВИХ КАРДІОМІОЦИТІВ НА 42 ДОБУ ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 252
Н. І. Мисула, Ю. І. Бондаренко
ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ТВАРИН 253
І. А. Михайлюк, А. А. Гудима, Т. В. Дацко
ДИНАМІКА ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ РАННЬОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПІСЛЯ СКЕЛЕТНОЇ, ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ 253
І. Р. Міц
СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ У ЩУРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ СТРЕСУ 254
Р. М. Морєв, В. П Шичкін
ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ЕФЕКТ КЛІТИН МИШИНОЇ В-ЛІМФОМИ А20 НА СИНГЕННІ CD4+ Т-ЛІМФОЦИТИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ПУХЛИНИ МОЗКУ 255
В. М. Нечипорук, М. М. Корда
ВМІСТ ЦИСТЕЇНУ В ОРГАНАХ ПРИ ГІПЕР- І ГІПОТИРЕОЇДИЗМІ 255
О. В. Ніколаєва, С. В. Татарко, Н. А. Шутова, І. О. Сулхдост, Д. С. Дакалов
ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА КЛІТИННИЙ СКЛАД ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ 256
Б. О. Паласюк
СПІВВІДНОШЕННЯ РІВНЯ ТРИВОЖНОСТІ ТА СТУПЕНЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ В ДІТЕЙ СЕРЕДНЬОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ 256

Б. О. Перевізник
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ТЯЖКОЇ ТА КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ 257
В. Б. Пиндус
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЛЕГЕНЯХ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ 258
М. А. Повар
СИСТЕМНІ ЗМІНИ ПРОТЕО- ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРФУЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ 259
Н. Я. Потіха, В. Є. Пелих, Р. С. Усинський
ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ СИРОВАТКИ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ 260
І. Б. Припхан
ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В ЗОНІ ЙОДОДЕФІЦИТУ 261
А. М. Пузиренко, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман
ВПЛИВ БІСОПРОЛОЛУ, АМЛОДИПІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОЛІЗУ ТА ОСМОТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 262
Ю. С. П'ятницький, Л. В.Яковлєва, Ю. І. Бондаренко
ГІПОСЕНСИБІЛІЗУЮЧА ДІЯ КРІОКСЕНОДЕРМИ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЯХ НЕГАЙНОГО І СПОВІЛЬНЕНОГО ТИПІВ 262
О. Г. Родинський, Ю. В. Козлова, Н. С. Якубенко
ЕКГ-ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДОКСОРУБІЦИНУ В МОДЕЛЮВАННІ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ 263
О. Г. Родинський, О. С. Трушенко
БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ МОТОНЕЙРОНІВ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ 263
І. О. Розумменко, Д. А. Прасол, В. Ю. Гарбузова
ЧАСТОТА АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ENPPI ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ K121Q У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ 264
І. М. Савченко, О. В. Атаман
ВИВЧЕННЯ 1G/2G-1607 ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА MMP-1 У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ 265
З. Л. Савчук
ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У КРОЛІВ З ХІМІЧНИМ ОПІКОМ РОГІВКИ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ 266
С. О. Савчук
РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ЦИТОЛІЗУ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ В СЕРЕДНЬО- ТА НИЗЬКОСТІЙКИХ ДО ГІПОКСІЇ ТВАРИН ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КИСНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ 267
Л. М. Сас
ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ХРОНОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗІ 268
П. А. Сас, М. І. Марущак
ЗМІНИ НИРКОВОГО ТРАНСПОРТУ ІОНІВ НАТРІЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УШКОДЖЕННІ ЛЕГЕНЬ 268
П. А. Сас, Т. В. Дацко
МАСОМЕТРИЧНА І МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИНИ НИРКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО HCL-ІНДУКОВАНОГО ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ 269
Г. С. Сатурська, Ю. І. Бондаренко
КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИФУЗНОМУ ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОМУ КАРДІОСКЛЕРОЗІ У ЩУРІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СТІЙКОСТІ ДО ГІПОКСІЇ 270
С. В. Скоропляс, М. В. Волошина, О. І. Доголіч
ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «КВЕРТИНУ» У ПОПЕРЕДЖЕННІ ВИНИКНЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА СУПУТНІХ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ПОДАГРИ 271
К. В. Слободян
ВПЛИВ СУЛЕМИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ НАВАНТАЖЕННІ З % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ 272
В. С. Сулима, У. В. Кузь
ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ МНОЖИННІЙ СКЕЛЕТНІЙ ТРАВМІ З ДОПОМОГОЮ ПРЕПАРАТУ ЛІПІН В ЕКСПЕРИМЕНТІ 272
Л. В. Татарчук
ОСОБЛИВОСТІ ВІКОВОЇ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ М'ЯЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ 273
О. В. Ткачук
МОДИФІКУЮЧИЙ ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА СТАН АНТИГЕН-ПРЕЗЕНТУЮЧИХ КЛІТИН ТИМУСА В ЩУРІВ З ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ 273
М. В. Турчин
ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ВОДЯНИСТОЇ ВОЛОГИ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ 274

Р. Р. Фабрика
ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОВТОРНИХ ГІПЕРТОНІЧНИХ КРИЗІВ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ 275
М. Р. Хара, Л. І. Кучирка
РОЛЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЕФЕКТАХ МЕЛАТОНІНУ 276
М. Р. Хара, О. В. Шкумбатюк
ГЕНДЕРНІ АСПЕКТИ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЕФЕКТІВ МЕЛАТОНІНУ 277
І. І. Худан-Цільо, А. С. Іванюк, М. М. Корда
ВПЛИВ НАНОІНКАПСУЛЬОВАНОЇ ПЕГ-СОД НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ЩУРІВ З КОНТАКТНИМ ДЕРМАТИТОМ 278
І. Я. Цвинтарна
ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ТВАРИН З ПАРОДОНТИТОМ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ 279
А. І. Цвях
ТРАВМИ ЛОПАТКИ У СТРУКТУРІ ПОЛІСИСТЕМНИХ ПОШКОДЖЕНЬ 280
Д. О. Цетнар
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛІТРАВМИ В РІЗНОСТІЙКИХ ДО ГІПОКСІЇ ЩУРІВ В РАННІЙ ПЕРІОД ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ 280
О. О. Шевчук, К. А. Посохова, В. Г. Ніколаєв, О. З. Яремчук, М. І. Куліцька
КОМБІНАЦІЯ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ТА ГЕМОПОЕТИЧНОГО ФАКТОРА РОСТУ ЯК ЗАСІБ ЗМЕНШЕННЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ АЛКІЛУЮЧИХ ЦИТОСТАТИКІВ 281
С. І. Шкробот, Л. С. Мілевська-Вовчук, В. В. Вовчук
СТАН БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З НЕВРОЛОГІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ 282
І. А. Юзич, Ю. Г. Кияк, Л. Є. Лаповець
ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ У ХВОРИХ НА ВТОРИННІ ДИЛАТАЦІЙНІ КАРДІОМІОПАТІЇ 283
І. Ю. Яковлєва, І. С. Чекман, І. Ф. Белєнічев, Н. О. Горчакова
МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНІЙ ГІПОКСІЇ ТА ПРИ ДІЇ КРАТАЛУ 284
Р. І. Янчій, Т. М. Бризгіна, А. П. Литвиненко, С. І. Павлович, В. С. Сухіна, Т. В. Мартинова, Н. Г. Грушка, Н. В. Макогон
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ІНГІБУВАННЯ ПОЛІ(АДФ-РИБОЗО) ПОЛІМЕРАЗИ (ПАРП) МАЄ ЦИТОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОКОМПЛЕКСНОЇ ПАТОЛОГІЇ 285

Пам'яті ректора Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського члена-кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки, професора ЛЕОНІДА ЯКИМОВИЧА КОВАЛЬЧУКА



Не стало вчителя, талановитого науковця і менеджера, видатного лікаря-хірурга, натхненника багатьох реформ в університеті та системі охорони здоров'я Тернопільської області та України в цілому. Не стало Леоніда Якимовича Ковальчука, нашого багаторічного ректора, ініціатора створення багатьох друкованих видань видавництва «Укрмедкнига», зокрема журналу «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», черговий примірник якого Ви тримаєте у руках.

Майбутній видатний хірург народився 15 березня 1947 року в селі Тернівка Ізяславського району Хмельницької області. В 1967 році закінчив Бережанське медичне училище, того ж року вступив до Тернопільського медичного інституту. Цьому навчальному закладу на той час було лише 10 років, проте він уже сформувався як перспективний науковий та освітній осередок. Від 1973 року Леонід Якимович Ковальчук працював на різних ділянках хірургії, у дільничних та районних лікарнях Тернопільщини. Деякий час очолював хірургічне відділення в районній лікарні Знам'янки на Кіровоградщині, а в 1980 році повернувся на Тернопільщину та очолив хірургічне відділення в Тернопільській обласній лікарні. Був обраний асистентом, а потім – доцентом кафедри госпітальної хірургії. У 1983–1987 роках був головним хірургом Тернопільської області. Водночас в 1987 році розпочинає плідну організаційну роботу в рідному медичному закладі. Тут Л. Я. Ковальчук протягом 10 років був проректором, а з 1997 року – ректором, створюючи умови для розвитку університету.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» посідає значне місце в Україні, багато вчених України і світу є його почесними професорами, а видавництво, створене Леонідом Якимовичем при університеті, є пріоритетним для видання багатьох видатних і важливих робіт у галузі медицини.

Надзвичайно плідною є наукова діяльність Л. Я. Ковальчука. У 2003 році його було обрано членом-кореспондентом НАМН України за спеціальністю хірургія. З 1988 року він є доктором медичних наук, з 1991 року – професором, з 1996 року – заслуженим діячем науки і техніки України. Основний напрям його наукової діяльності – вивчення фундаментальних проблем виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Саме Леонід Ковальчук розробив оригінальні і часто унікальні патофізіологічно обґрунтовані органозберігаючі методи хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, що зменшило частоту рецидивів і пострезекційних розладів у таких пацієнтів у 4 рази. Він розробив методи підвищення безпечності та ефективності хірургічного лікування патологій магістральних артерій та екстракраніальних судин, зокрема унікальний метод запобігання тромбозу сегмента при реконструкції артеріальної системи та пластичних операціях на цих ділянках.

Л. Я. Ковальчук є автором понад 300 наукових праць, в тому числі 7 монографій, 4 атласів оперативних втручань. За його участі було видано базовий підручник госпітальної хірургії у співавторстві з іншими видатними хірургами України. Леонід Якимович підготував 8 докторів та 30 кандидатів наук. Він нагороджений Орденом за заслуги 3-го ступеня, Почесною грамотою Верховної Ради України, Почесною грамотою Кабінету Міністрів України, Почесною грамотою МОЗ України. В 2008 році удостоєний звання почесного професора Університету Південної Кароліни (США), нагороджений іменною ювілейною медаллю Братиславського медичного університету (Словаччина).

Пам'ять про талановитого вчителя, невтомного реформатора, багаторічного ефективного очільника нашого університету залишиться у наших серцях, у нашій пам'яті, буде передаватися наступним поколінням наших учнів, науковців і лікарів. Життя і діяльність Леоніда Якимовича Ковальчука служитиме достойним прикладом для нас, учнів і продовжувачів його справ.

Огляди літератури

УДК 616.12-005.4-06:616.1]-02:616.24-002

ВПЛИВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ НА РОЗВИТОК КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

(Огляд літератури з результатами власних досліджень)

©Н. С. Михайловська[1], Т. О. Кулинич[1], О. В. Кулинич[2]

Запорізький державний медичний університет[1]
КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР[2]

РЕЗЮМЕ. Представлені дані щодо впливу негоспітальної пневмонії на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця. Розглянуті основні патогенетичні механізми, що призводять до дестабілізації захворювання. Наводяться результати власних досліджень щодо частоти розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії за даними ретроспективного аналізу.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: негоспітальна пневмонія, ішемічна хвороба серця, перебіг, кардіоваскулярні події.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з провідних причин тимчасової та стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смертності населення в економічно розвинутих країнах і є однією з найактуальніших проблем кардіології [1]. На сьогодні серцево-судинні захворювання викликають 47 % усіх випадків смерті серед населення Європи та 40 % у країнах Євросоюзу, що становить 4 млн випадків щороку [2]. За даними офіційної статистики у Сполучених Штатах Америки захворювання серцево-судинної системи посідають перше місце серед усіх причин смерті – 599 413 тис. випадків, складаючи 24,6 % [3]. Головною причиною смерті залишається ішемічна хвороба серця, яка спричиняє близько 22 % випадків смерті серед жінок та 20 % випадків серед чоловіків щороку [2, 3].

В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щорічно зростає і складає 33,8 % та 28,1% серед дорослого населення та 27,2 і 24,7 % – серед осіб працездатного віку [1]. Станом на 2011 рік смертність від ІХС склала 653,467 на 100 тис. населення [4]. У зв'язку з цим оптимізація діагностики та лікування ІХС з метою запобігання розвитку ускладнень набувають соціальної та медичної значимості.

На сьогодні відомо, що на перебіг ІХС значно впливають супутні неспецифічні захворювання органів дихання: ХОЗЛ, пневмонія та бронхіальна астма [5]. Негоспітальна пневмонія належить до групи найбільш поширених інфекційних захворювань у світі та займає перше місце серед причин смерті від інфекційних захворювань [6]. У Сполучених Штатах Америки на негоспітальну пневмонію щорічно хворіють близько 6 мільйонів людей, вона є причиною 1,1 млн госпіталізацій та займає восьме місце серед усіх причин смерті [7]. У Європі захворюваність на пневмонію коливається у межах від 2 до 15 випадків на 1000 населення щороку, а загальна летальність складає близько 20–30 випадків на 100 тис. населення протягом року [6].

В Україні одне з провідних місць у структурі захворюваності хвороб органів дихання також займають пневмонії, питома частка яких у 2007–2011 рр. склала близько 3 % [8]. Щороку на пневмонію хворіє 2-3% дорослого населення нашої країни. Так, у 2012 році кількість негоспітальних пневмоній становила 414,4 на 100 тис. дорослого населення України. Водночас залишаються досить високими показники смертності від пневмонії – 11,8 на 100 тис. дорослого населення [9]. Найменша смертність (1–3 %) спостерігається серед людей молодого та середнього віку без супутніх хвороб, а у людей старших вікових груп за наявності супутніх захворювань цей показник досягає 15–30 % [10, 11, 12]. Пневмонія у хворих на серцево-судинні захворювання є серйозною проблемою через значну частоту її виникнення, труднощі діагностики та лікування, високу летальність [13]. У 30,0 % випадків пневмонія має затяжний, а в 20,0 % – атиповий перебіг [14], про що свідчить висока розбіжність частоти її виявлення за результатами клінічного та патологоанатомічного досліджень [15, 16, 17]. На сьогодні існує обмежена кількість наукових досліджень, що стосуються вивчення впливу перенесеної негоспітальної пневмонії (НП) на перебіг ІХС.

Мета роботи: проаналізувати дані наукової літератури та результати власних досліджень (ретроспективний аналіз) щодо впливу перенесеної негоспітальної пневмонії на розвиток кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця.

Перебіг ІХС на тлі негоспітальної пневмонії. За даними іноземних вчених [18, 19, 20, 7],

після перенесеної НП збільшується частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС протягом 30 днів спостереження (більш, ніж 25 % хворих, госпіталізованих з приводу негоспітальної пневмонії), що пов'язано з 60 % зростанням ризику короткочасної смертності у означеної категорії пацієнтів. Основними серцево-судинними ускладненнями, що призводять до погіршення стану хворих, є розвиток гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії), порушення ритму та/або поява чи прогресування серцевої недостатності [21].

Встановлено, що перенесена пневмонія негативно впливає на стан хворих з ІХС за рахунок наступних механізмів: збільшення потреби міокарда у кисні в умовах інтоксикації, зниженої оксигенації та вентиляційно-перфузійних порушень, що призводить до підсилення перекисного окиснення ліпідів, активізації ендогенної фосфоліпази, пригнічення активності оксидантів; системного та внутрішньосудинного локального запалення; ендотеліальної дисфункції та збільшення рівня циркулюючих прозапальних цитокінів, які сприяють тромбоутворенню та дестабілізації атеросклеротичних бляшок; метаболічних порушень та пригнічення скоротливої функції лівого шлуночка [22, 23, 19]. За даними вітчизняних дослідників, хворі на негоспітальну пневмонію із супутньою ІХС мають більш виразні порушення структурно-геометричних та функціональних показників серця, об'ємних та швидкісних параметрів функції зовнішнього дихання [24], ознаки імунного дисбалансу, збільшення швидкості та ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів [25]. На думку Mandal P. et al. (2011), потенціальні механізми, що призводять до підвищення летальності протягом 90 днів після перенесеної негоспітальної пневмонії, включають ступінь гіпоксії, системного запалення, ацидозу та коагулопатії [19].

Відомо, що негоспітальна пневмонія та ішемічна хвороба серця супроводжуються системним запаленням та прокоагулянтними змінами [26]. Негоспітальна пневмонія призводить до елевації таких прозапальних цитокінів, як С-реактивний протеїн (C-RP), інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини α (TNF-α) та інтерлейкін-8 (IL-8), а також індукує протромботичний стан, асоційований із підвищенням таких маркерів, як фібриноген, фактор IX, тромбін-антитромбіновий комплекс та D-димер [26]. Комбінація системного запалення та підвищеного тромбоутворення сприяє ушкодженню атеросклеротичної бляшки та подальшому розвитку тромбозу [19].

Гострі запальні інфекції дихальних шляхів асоціюються з пригніченням скоротливої функції міокарда, підвищеною потребою міокарда в кисні в умовах порушень оксигенації. Цитокіни (IL-1, TNF-α, IL-6), простаноїди, ендотелін-1 та оксид азоту, що продукуються під час системного запального процесу, призводять до зниження скоротливої здатності міокарда. Поряд з цим, гостре запалення сприяє підвищенню тонусу артерій середнього та дрібного калібру, що збільшує післянавантаження на лівий шлуночок та потребу міокарда в кисні [27]. Гіпоксемія, яка виникає на тлі пневмонії, сприяє пригніченню скоротливої здатності міокарда, підвищенню тиску в легеневій артерії та післянавантаженню на правий шлуночок; тахікардія, що притаманна системним запальним інфекціям, підвищує потребу міокарда в кисні та скорочує тривалість діастоли; систолічна та діастолічна дисфункція серця сприяють змінам коронарної перфузії, що замикає «порочне коло» порушення доставки кисню до міокарда. Крім того, системний запальний процес, викликаний негоспітальною пневмонією, може сприяти запаленню в атеросклеротичних бляшках, ініціювати протромботичні зміни в крові та ендотелії, що може призвести до нестабільності атероми та коронаротромбозу [26]. Особливого значення означені механізми набувають при субклінічних ураженнях, які під час звичайних умов недостатні для створення ішемії, а в умовах гіпоксії та підвищення потреби міокарда в кисні здатні призводити до значних ішемічних змін у міокарді.

Фундаментальними дослідженнями (MRFIT, CAPTURE, Framingham Heart Study) доведено, що в основі розвитку та прогресування атеросклерозу лежить хронічний персистуючий системний запальний процес та ендотеліальна дисфункція, які асоціюються із секрецією великої кількості прозапальних медіаторів, підвищеною тромбогенністю, локальною експресією матриксних металопротеїназ. Це спричинює ушкодження та розрив атеросклеротичної бляшки, утворення внутрішньокоронарного тромбу з наступною клінічною маніфестацією гострого коронарного синдрому [28]. Чинники, які призводять до розвитку хронічного запального процесу при атеросклерозі, до кінця невідомі. Поряд із традиційними факторами ризику обговорюється роль бактеріальної та вірусної інфекції в патогенезі атеросклерозу коронарних артерій [29]. Згідно з результатами деяких клінічних досліджень, системний запальний процес суттєво прискорює розвиток та прогресування атеросклерозу [29, 30].

В останніх дослідженнях продемонстровано, що ризик розвитку гострого інфаркту міокарда у осіб з ішемічною хворобою серця значно зростає у період епідемій грипу [31, 32, 33], а також у хворих, інфікованих такими патогенами, як Chlamydophila pneumonia, Helicobacter pillory, вірусом герпесу [29, 34, 35]. Припускається, що патогенні мікроорганізми внаслідок білково-ліпідного складу, підвищеної спорідненості до ендотелію судин та здатності змінювати ліпідний спектр крові здатні підтримувати

хронічний запальний процес, при якому клінічні прояви атеросклерозу реалізуються найбільш виразно [36].

Концепція системної відповіді на інфекцію в якості ключового елемента в патофізіології серцево-судинних ускладнень у хворих на негоспітальну пневмонію підкріплюється результатами досліджень декількох авторів. За даними Corralles-Medina V.F. (2012), 84 % пацієнтів, у яких були зареєстровані серцево-судинні ускладнення, мали принаймні дві з наступних ознак: підвищення температури тіла вище 38,5 °С або нижче 35 °С, збільшення частоти серцевих скорочень більше 90 ударів на хвилину, частоти дихання більше 20 вдихів за хвилину, лейкоцитоз вище 12000 або лейкопенія нижче 4000 в 1 мм^3 [21]. Ці ознаки також входять до складу більшості бальних шкал оцінки ризику несприятливого перебігу пневмонії. Наведені дані збігаються з результатами спостереження Musher F. D. (2007), згідно з якими серцево-судинні ускладнення частіше спостерігались у групах високого ризику за результатами бальної оцінки за шкалою PSI/PORT [22]. Кореляція між кількістю балів за шкалою PSI та ризиком розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів, госпіталізованих з приводу негоспітальної пневмонії, спостерігається також і у дослідженні J. Ramirez et al. (2008) [37]. Частіше серцево-судинні ускладнення спостерігались у хворих, що відносились до IV–V класів за шкалою PSI, тобто у хворих з груп високого ризику. Більшість пацієнтів цих груп мали більше одного типу кардіоваскулярного ускладнення: принаймні чверть пацієнтів з виявленою серцевою недостатністю. Крім того, близько шостої частини випадків нової або декомпенсації існуючої серцевої недостатності, третина аритмій та більше двох третин випадків інфаркту міокарда були зафіксовані того ж дня або через день після встановленої іншої серцево-судинної події [37].

Поряд з цим слід звернути увагу на те, що клінічно значима кількість серцево-судинних ускладнень спостерігалась також і у пацієнтів, що відносились до I–III класів за шкалою PSI та CURB65, тобто у пацієнтів низького ризику [37].

Результати власних досліджень щодо оцінки перебігу ішемічної хвороби серця на тлі негоспітальної пневмонії. Нами було вивчено перебіг стабільних форм ішемічної хвороби серця протягом року після перенесеної негоспітальної пневмонії III групи (клас ризику III за PORT) за даними ретроспективного аналізу 203 історій хвороб пацієнтів (105 чоловіків та 98 жінок, середній вік (71,15±0,76) років), які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні КУ «Центральна клінічна лікарня № 4 Заводського району» м. Запоріжжя з 2010 по 2012 р. Вивчення основних кардіоваскулярних подій проводилось за допомогою аналізу відповідної медичної документації, яка підтверджувала наявність повторної госпіталізації та звернення пацієнта до медичних закладів з приводу аритмічних ускладнень, прогресування серцевої недостатності, дестабілізації ІХС.

Встановлено, що основними причинами погіршення самопочуття пацієнтів після перенесеної негоспітальної пневмонії було: порушення ритму та провідності – у 53 пацієнтів (26,11 %), збільшення функціонального класу стенокардії – у 9 пацієнтів (4,43 %), декомпенсація серцевої недостатності – у 37 пацієнтів (18,23 %). Повторної госпіталізації потребували 37 пацієнтів (18,23 %), з них у 2-х (5,41 %) причиною госпіталізації був розвиток нестабільної (прогресуючої) стенокардії, у 26 (70,27 %) – декомпенсація серцевої недостатності, у 9 (24,32 %) – погіршення функціонального класу стенокардії. Порушення ритму та провідності серця були причиною госпіталізації у 32 (15,76 %) пацієнтів: 15 випадків (46,88 %) – пароксизмальна форма фібриляції передсердь, 16 випадків (50 %) – шлуночкова екстрасистолія II–IV класу за B. Lown, 2 випадки (6,25%) АВ-блокади I ступеня та 1 випадок (3,13 %) АВ-блокади III ступеня. З числа госпіталізованих хворих 20 (62,5 %) мали комбінацію 2-х та більше із зазначених ускладнень. Розвиток гострого інфаркту міокарда спостерігався у 2-х пацієнтів (0,99 %) на 7 і 9 добу від моменту госпіталізації з приводу негоспітальної пневмонії, в той час як в більш пізні терміни (протягом 1 року спостереження) зазначене ускладнення зареєстроване не було.

Летальний наслідок спостерігався у 21 (10,34 %) пацієнта переважно до 1 місяця від початку розвитку пневмонії. Основними причинами смерті були: гострий інфаркт міокарда – 2 випадки (9,52 %), ТЕЛА – 3 випадки (14,29 %), гостра лівошлуночкова недостатність (альвеолярний набряк легень) – 16 випадків (76,19 %).

За даними наших спостережень, перенесена негоспітальна пневмонія чинить несприятливий вплив на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця за рахунок збільшення функціонального класу стенокардії, прогресування серцевої недостатності та розвитку аритмічних ускладнень, які потребують повторної госпіталізації до стаціонару. Найчастішою причиною летального наслідку хворих на ІХС після перенесеної негоспітальної пневмонії є гостра серцева недостатність (альвеолярний набряк легень). Не спостерігалось зростання частоти повторних госпіталізацій та смерті з приводу гострого інфаркту міокарда.

Висновок. Згідно з літературними даними та результатами наших досліджень негоспітальна пневмонія чинить несприятливий вплив на перебіг ішемічної хвороби серця за рахунок збільшення частоти аритмічних ускладнень та прогресування хронічної серцевої недостатності. Проте стандартні

шкали оцінки кардіоваскулярного ризику (SCORE, PROCAM, PRIME та ін.) не враховують вплив перенесених гострих запальних захворювань дихальних шляхів. В той же час алгоритми, які використовуються для оцінки ризику несприятливого перебігу негоспітальної пневмонії (PSI/PORT, CURB65), не віддзеркалюють ризик серцево-судинних ускладнень та предиктори погіршення перебігу стабільних форм ішемічної хвороби серця.

Перспективи подальших досліджень: пошук предикторів несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця після перенесеної негоспітальної пневмонії є важливим напрямком наступних наукових досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні [Текст]. / В. М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 2 (додатковий). – С. 3–5.

2. European Cardiovascular Disease in Euroupe: epidemiological update [електронний ресурс] / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 3028–3034. – Режим доступу : http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht356

3. Heron M. Death: Leading Causes for 2009 / M. Heron // National Vital Statistics Reports. – 2012. – Vol. 61. – № 7. – P. 3–96.

4. Коваленко В. М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (аналітично-статистичний посібник) / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький // К. : СПД ФО «Коломіцин В. Ю.», 2012. – 210 с.

5. Кілесса В. В. Особливості патогенезу, клініки та лікування сполученого перебігу неспецифічних захворювань легенів і ішемічної хвороби серця: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец.14.01.27 / В. В. Кілесса; Крим. республік. НДІ фіз. методів лікування та мед. кліматології ім. І. М. Сєченова. – Ялта, 2005. – 41 с.

6. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / [А. Г. Чучалин и др.]. – Москва, 2010. – 106 с.

7. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. [Електронний ресурс] / V. F. Corrales-Medina, K. N. Suh, G. Rose [et al.] // PLoS Medicine. – 2011. – Vol. 8. – Is. 6. – Режим доступу до журн.: http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001100

8. Дзюблик Я. О. Особливості епідеміології негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів в Україні. [Текст] / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 30–32.

9. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2012 рр. / [В. Г. Матусевич, О. П. Недоспасова, Л. Ф. Антоненко та ін.] ; під ред. Ю. І. Фещенко. – Київ, 2013. – 46 с.

10. Островський М. М. Особливості етіології, клінічного перебігу, діагностики та лікування негоспітальної пневмонії в осіб похилого віку [Текст] / М. М. Островський, О. І. Варунків // Здоров'я України. – 2010. – № 9. – С. 37–39.

11. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина І. [Текст] / [Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 5–17.

12. Синопальников А. И. Внебольничная пневмония у пожилых [Текст]. / А. И. Синопальников. // Здоров'я України. – 2012. – № 2. – С. 20–21.

13. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста [Текст] / [Л. А. Алексанян, А. Л. Верткин, Л. С. Намазова и др.] // Русский медицинский журнал. Социально-значимые заболевания. – 2002. – Т. 10, № 16. – С. 708–713.

14. Асаулюк И. К. Особенности вторичной пневмонии / И. К. Асаулюк // Лікарська справа. – 2000. – № 5. – С. 88–94.

15. Верткин А. Л. Возрождение клинико-морфологических сопоставлений как необходимое условие подготовки клинициста [Текст] / А. Л. Верткин, Е. И. Вовк, О. В. Зайратьянц // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 9. – С. 34–40.

16. Мешков В. В. Внебольничная пневмония и сочетанная сердечно-сосудистая патология [Текст] / В. В. Мешков, А. Ф. Шепеленко // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 9. – С. 76–77.

17. Перцева Т. О. Ретроспективний аналіз летальних випадків тяжкої негоспітальної пневмонії: «маски тяжкої пневмонії» [Текст] / Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, К. О. Бєлслудцева. // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 2. – С. 26–30.

18. Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia / H. Jasti, E. M. Mortensen, D. S. Obrosky [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 46. – P. 550–556.

19. Vascular complications are associated with poor outcome in community-acquired pneumonia / P. Mandal, J. D. Chalmers, G. Choudhury [et al.] // QJM: An International Journal of Medicine. – 2011. – Vol.104. – P. 489–495.

20. Incidence of cardiovascular events following hospital admission for pneumonia / T. W. Perry, M. Jo V. Pugh, G. W. Waterer [et al.] // American Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 124 (3). – P. 244–251.

21. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. Incidents, timing, risk factors, and association with short-term mortality / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, G. A. Wells [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol.125. – P. 773–781.

22. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events / D. M. Musher, A. M. Reuda, A. S. Kaka, S. M. Mapara // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol.45. – P. 158–165.

23. Регеда М. С. Пневмонія : монографія / М. С. Регеда, М. М. Регеда, Л. О. Фурдичко. – Вид. шосте, доп. та перероб. – Львів, 2012. – 162 с.

24. Курілець Л. О. Особливості центральної гемодинаміки та функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію 3 та 4 групи із супутньою ІХС [Текст] / Л. О. Курілець // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 21–23.

25. Сиволап В. В. Особливості імунного статусу й агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на негоспітальну пневмонію із супутньою ІХС [Текст] / В. В. Сиволап, Л. О. Курілець, М. Г. Клевцова // Патологія. – 2010. – № 3. – С. 42–45.

26. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia / E. B. Milbrandt, M. C. Reade, M. Lee [et al.] // Molecular Medecine. – 2009. – Vol. 15 (11–12). – P. 438–445.

27. Acute pneumonia and the cardiovascular system / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, S. Shachkina, J. A. Chirinos // The Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 496–505.

28. Trepels T. Acute coronary syndrome and inflammation. Biomarkers for diagnostics and risk stratification / T. Trepels, A. M. Zeiher, S. FichtIscherer // Herz. – 2004. – Vol. 29 (8). – P. 769–776.

29. Rosenfeld M. E. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis / M. E. Rosenfeld, L. A. Campbell. // Thrombosis and Haemostasis. – 2011. – Vol.106. – P. 858–867.

30. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Yanson // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.

31. Mechanistic links between acute respiratory tract infections and acute coronary syndromes / R. Bazaz, H. M. Marriott, S. E. Francis, D. H. Dockrell. // The Journal of Infection. – 2013. – Vol. 66 (1). – P. 1–17.

32. Acute myocardial infarction, strokes and influenza: seasonal and pandemic effects / E. D. Foster, J. E. Cavanaugh, W. G. Haynes [et al.] // Epidemiology and infection. – 2013. – Vol. 141 (04). – P. 735–744.

33. Dong M. Association between acute infections and acute coronary syndromes / M. Dong, T. Liu, G. Li. // International Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 147 (3). – P. 479–482.

34. Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes / E. Pesonen, M. El-Segaier, K. Persson [et al.]. // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. – 2009. – Vol. 3 (6). – P. 447–454.

35. Prognostic role of Helicobacter pylori infection in acute coronary syndrome: a prospective cohort study / R. Eskandarian, R. Ghorbani, M. Shiyasi [et al.] // Cardiovascular Journal of Africa. – 2012. – Vol. 23 (3). – P. 131–135.

36. Atherosclerosis, inflammation and Chlamydia pneumonia / G. Fazio, M. Giovino, A. Gulotti [et al.] // World Journal of Cardiology. – 2009. – Vol.1(1). – P. 31–40.

37. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / J. Ramirez, S. Aliberti, M. Mirsaeidi [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 47. – P. 182–187.

INFLUENCE OF ENDURED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA TO DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

(Literature review with own research results)

©N. S. Mykhailovska[1], T. O. Kulynych[1], O. V. Kulynych[2]

Zaporizhzhia State Medical University [1]
MI «Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital» of ZRC [2]

SUMMARY. There is presented data about the influence of endured community acquired pneumonia on the clinical course of coronary heart disease. The main pathogenic mechanism leading to destabilization of disease were discussed. Our retrospective analysis has shown the risk of undesirable cardiovascular events in patients with coronary heart disease after endured community acquired pneumonia.

KEY WORDS: community acquired pneumonia, coronary heart disease, clinical course, cardiovascular events.

Отримано 23.10.2014

Огляди літератури, *оригінальні дослідження, погляд на проблему*
УДК 615.356:547.814.5-06:616.127-008.6]-092.9

ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНОВМІСНИХ СПОЛУК НА СТАН МІОКАРДА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

(Огляд літератури та результати власних досліджень)

©К. А. Посохова, І. П. Стечишин, В. В. Підгірний

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

РЕЗЮМЕ. У статті наведено сучасні літературні дані і результати власних досліджень щодо дії кверцетиновмісних сполук на стан міокарда, показники ліпідного та вуглеводного обмінів при цукровому діабеті 2 типу. Здійснено порівняння активності водорозчинної та ліпосомальної форм кверцетину.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет 2 типу, міокард, антиоксиданти, кверцетин, корвітин, ліпофлавон.

Вступ. У розвинутих країнах світу щорічно реєструється 2–6 % від загальної популяції хворих на цукровий діабет (ЦД) [1]. За даними Всесвітньої федерації цукрового діабету (IDF), Україна належить до числа країн з високими темпами прогресування захворюваності на ЦД [2].

У наш час виділяють такі форми ураження серця при ЦД: діабетична кардіоміопатія (ДКМП), основним патогенетичним фактором якої вважають метаболічні порушення в серцевому м'язі; ішемічна хвороба серця (ІХС), головною причиною розвитку якої є атеросклероз коронарних судин; а також поєднання двох цих форм [3]. ДКМП патогенетично представляє собою один з варіантів дисметаболічної кардіопатії і характеризується дистрофічними змінами в міокарді за рахунок довготривалих метаболічних порушень у вигляді притаманних для діабету розладів енергозабезпечення клітин, синтезу білків, електролітного обміну і обміну мікроелементів, окисно-відновних процесів, киснево-транспортної функції крові та ін. [4].

Прогресуюча гіперглікемія, котра розвивається у хворих на ЦД [5], стимулює різні, залежні від гліколізу, патологічні шляхи, активовані при його блокаді, що призводить до посиленого формування активних форм кисню та активації процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) [4]; потенційно сприяє пошкодженню тканин, викликаючи деструкцію клітин підшлункової залози, зниженню синтезу і секреції інсуліну, а також знижує чутливість до інсуліну периферійних тканин та є однією з головних причин розвитку ускладнень ЦД, зокрема атеросклерозу [3]. Сукупність цих патологічних проявів пов'язана з високим ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань [6, 7].

Ще одним із важливих факторів серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу є дисліпопротеїнемія. Порушення ліпідного спектра крові розвиваються вже на етапі, що передує ЦД 2 типу, і асоціюються з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю та ін. У цей період розлади ліпідного обміну характеризуються типовою тріадою: підвищенням рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), багатих тригліцеридами (ТГ); зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і переважанням в крові дрібних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), найбільш атерогенних, при нормальних кількісних значеннях ЛПНЩ [3].

Останніми роками на базі визначення маркерів запалення (С-реактивного білка (СРП), прозапальних цитокінів) з'явилися клінічні і експериментальні дані, які підтверджують, що одним з важливих патогенетичних механізмів атеросклерозу та ураження міокарда при ЦД є запальний процес [7]. Припускають, що провідну роль у розвитку негативних ефектів при судинному запаленні грає СРП, викликаючи не тільки ініціацію і прогресування, але й дестабілізацію атероми [5].

Одним із гормонів жирової тканини, якому сьогодні приділяють значну увагу, є лептин. Існують достовірні докази, що саме порушення його обміну є додатковим незалежним компонентом метаболічного синдрому, або, ймовірно, лежить в основі його виникнення, а також суттєво впливає на розвиток атеросклеротичного процесу [8]. З гіперлептинемією при ЦД 2 типу тісно пов'язаний і метаболічний синдром, який є симптомокомплексом поєднаних між собою патологічних процесів, згаданих вище. Основними ланками патогенезу метаболічного синдрому є генетична схильність, інсулінорезистентність, хронічне запалення, гіперлептинемія, збільшений вміст цитокінів [6].

Традиційна тактика лікування ЦД 2 типу передбачає поступовий перехід від дієтотерапії і зміни способу життя до медикаментозної терапії. Вона обов'язково включає застосування цукрознижувальних засобів (пероральні препарати чи інсулін), нормалізацію метаболічних порушень, в тому числі ліпідного обміну, своєчасне виявлення та лікування артеріальної гіпертензії, застосування антиагрегантних, антиангінальних та нейропротекторних препаратів [9]. Для запобігання ВРО-обумовленим пошкодженням при ЦД виправданим є використання лікарських препаратів, здатних послаблювати токсичну дію вільних радикалів

кисню та продуктів ВРО. Тому в комплексну фармакотерапію ЦД нерідко включають антиоксиданти, які можуть бути корисними в полегшенні симптомів і ускладнень, що спостерігаються при ЦД.

До речовин з антиоксидантними властивостями належать і поліфеноли, зокрема кверцетин, які проявляють протизапальну активність при ЦД [10]. Встановлено, що кверцетин активно протидіє розладам, які спостерігаються при окисному стресі [11]. Доведено також, що кверцетину притаманна гіполіпідемічна, гіпоглікемічна [12], протизапальна [13, 14], гіполептинемічна [15], гіпотензивна [16], цитопротекторна [17] та детоксикуюча активність [17], здатність модулювати рівень оксиду азоту (NO) у пошкоджених тканинах і крові [19]. Кверцетин проявляє захисну властивість в умовах експериментального пошкодження міокарда, що забезпечується його мембраностабілізуючою і кардіопротекторною діями, а також здатністю підвищувати адаптацію до гіпоксії [20]. Крім того, кверцетин активує і збільшує вміст таких компонентів антиоксидантної системи, як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) і відновлений глутатіон (ВГ) [10, 15], причому за цими властивостями він перевершує б-токоферол [20]. Антиоксиданта дія цього флавоноїда пов'язана із здатністю захоплювати вільні радикали, що дозволяє використовувати його як перспективний фармакологічний засіб для боротьби з окисним стресом на клітинно-тканинному рівні [13]. Цей поліфенол може блокувати виробництво шкідливих медіаторів, що беруть участь у розвитку раннього пошкодження тканин при ЦД і його пізніх ускладнень [21].

Про ефективність застосування водорозчинної форми кверцетину – корвітину при гострому інфаркті міокарда повідомляється у працях Ілащука Т. О. [14] та Сапатого А. Л. [22], при артеріальній гіпертензії – у працях Чекмана І. С. [19], про доцільність включення кверцетину в комплексну корекцію атеросклеротичних проявів – у працях Федорова С. В. [17]. Всі ці факти стали підґрунтям для подальшого дослідження ефективності застосування різних форм кверцетину при кардіоміопатії при ЦД.

Метою нашого дослідження було встановлення ефективності водорозчинної і ліпосомальної форм кверцетину при кардіоміопатії, яка розвинулась на тлі експериментального ЦД 2 типу з ожирінням.

У досліді використовувались білі нелінійні статевозрілі щури-самці, яких було поділено на 4 групи: I – контроль (інтактні); II, III, IV групи – щури з ЦД 2 з ожирінням, який відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (STZ, "Sigma", 30 мг/кг) на тлі ожиріння експериментальних тварин. Останнє моделювали за допомогою висококалорійної дієти впродовж 4 тижнів [23]. Щурам III групи вводили водорозчинний препарат кверцетину (корвітин, виробництва Борщагівського ХФЗ), а щурам IV групи – його ліпосомальну форму (ліпофлавон, виробництва Харківського підприємства по виробництву імунобіологічних та лікарських препаратів ЗАТ "Біолік"). Препарати вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг, починаючи через 10 тижнів після ін'єкції STZ, протягом 14 днів [24, 25] і закінчували за день до евтаназії, яку здійснювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг), згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, відповідно до закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Відтворення ЦД 2 типу підтверджували через 14 днів після введення STZ шляхом визначення концентрації глюкози з використанням стандартного набору ООО НПП «Филисит диагностика» (Україна). У комплекс обстеження було включено методики для оцінки біохімічних змін: визначення рівня загального холестерину (ЗХ) проводили з використанням стандартного набору фірми «PZ Cormay S. A.» (Польща), С – реактивного протеїну (СРП) – з використанням набору фірми ЗАО «Вектор – бест» (Росія). Для оцінки балансу у системі пероксидне окиснення ліпідів/антиоксидантний захист (ПОЛ/АОЗ) визначали у сироватці крові та в гомогенаті міокарда вміст продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБП) [26] та активність каталази (КФ 1.11.1.6) (Кат) [27]. Обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ТДМУ в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

Як свідчать отримані нами результати, представлені у таблиці 1, у піддослідних тварин розвинулась досліджувана патологія – STZ-ЦД, зокрема рівень глюкози у крові зріс на 233 %. Одночасно відмічено збільшення вмісту загального холестерину – на 103 %, СРП – на 122 %, ТБК-АП крові – на 80 %, ТБК-АП серця – на 96 %, Кат крові – на 32 %, Кат серця – на 19 %. Причому, відповідно до даних літератури, зареєстровані патологічні зміни показників у сироватці крові та гомогенаті серця тісно корелюють з ризиком виникнення кардіоваскулярних ускладнень [6].

Судячи з даних, наведених у таблиці, як корвітин, так і ліпофлавон ефективно протидіють виявленим порушенням при ЦД 2 типу. Так, рівень глюкози знижувався під впливом корвітину на 47 %, під впливом ліпофлавону – на 60 %, причому в останньому випадку – на 25 % більшою мірою в порівнянні з корвітином. Хоча під впливом обох препаратів цей показник залишався вищим, ніж у контролі. Рівень СРП у групі тварин, які отримували корвітин, був меншим на 32 %, ліпофлавон – на 50 %, порівняно з щурами із ЦД, які не отримували корекції. За впливом на цей показник позитивний

вплив ліпофлавону перевищував вплив корвітину на 26 %. Більше того, ліпофлавон сприяв нормалізації рівня СРП в крові експериментальних тварин з ЦД. Вміст ТБК-АП у сироватці крові знижувався під впливом корвітину на 33 %, під впливом ліпофлавону – на 36 %, у гомогенаті серця – відповідно на 42 % та на 52 %. Активність Кат у сироватці крові знижувалася під впливом корвітину на 18 %, під впливом ліпофлавону – на 20 %, активність Кат у гомогенаті – відповідно на 11 % та на 14 %. Необхідно зазначити, що за впливом на рівень ТБК-АП та активність каталази у крові та тканині серця активність обох препаратів не відрізнялась, проте і корвітин і ліпофлавон сприяли нормалізації цих показників у міокарді тварин з ЦД. Вміст ЗХ знижувався під впливом корвітину на 40 %, під впливом ліпофлавону – на 50 %, в останньому випадку – на 16 % краще, в порівнянні з корвітином. Причому під впливом ліпосомальної форми кверцетину цей показник нормалізувався.

Таблиця 1. Деякі біохімічні показники крові та тканини серця при експериментальному цукровому діабеті 2 типу (M±m)

Показник	Група тварин			
	Контроль	STZ-ЦД	STZ-ЦД + корвітин	STZ-ЦД + ліпофлавон
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,37	16,34±1,11 p<0,001	8,65±0,64 p<0,001 p_1<0,001	6,47±0,35 p<0,01 p_1<0,001 p_2<0,01
ЗХ, мкмоль/л	2,23±0,17	4,53±0,19 p<0,001	2,66±0,13 p* p_1<0,001	2,27±0,19 p * p_1<0,001 p_2 *
СРП, мг/мл	1,72±0,03	3,82±0,11 p<0,001	2,58±0,11 p<0,01 p_1<0,01	1,91±0,05 p<0,01 p_1<0,001 p_2<0,001
ТБП (кров), ммоль/л	0,91±0,02	1,64±0,02 p<0,001	1,09±0,02 p<0,001 p_1<0,001	1,04±0,03 p<0,01 p_1<0,001 p_2*
ТБП (міокард), ммоль/кг	1,80±0,10	3,45±0,11 p<0,001	2,04±0,11 p * p_1<0,001	1,69±0,20 p * p_1<0,001 p_2 *
Каталаза (кров), кат/л	4,30±0,02	5,65±0,02 p<0,001	4,62±0,02 p<0,001 p_1<0,001	4,52±0,02 p<0,001 p_1<0,001 p_2<0,01
Каталаза (міокард), кат/кг	8,41±0,30	10,02±0,21 p<0,001	8,91±0,14 p * p_1<0,001	8,61±0,18 p * p_1<0,001 p_2 *

Примітка. У таблиці достовірність (p) позначено відносно: p – контролю, p_1 – STZ-ЦД, p_2 – групи STZ-ЦД + корвітин; * – достовірної різниці немає.

Таким чином, на підставі аналізу даних літератури та результатів власних досліджень можна стверджувати, що поглиблене вивчення властивостей препаратів кверцетину – ліпофлавону та корвітину, при кардіоміопатії, що розвивається при цукровому діабеті 2 типу, є перспективним завданням в плані подальшого обґрунтування можливостей їх використання як засобів кардіопротекторної дії при цій патології. При цьому слід зазначити, що препарати кверцетину не мають токсичності й кумулятивного ефекту, захищають тканини від руйнівної дії продуктів ВРО, стимулюють активність ферментативних систем організму [12, 20] та проявляють потужну антиоксиданту активність [10, 15, 20].

Висновки. 1. При експериментальному цукровому діабеті 2 типу з ожирінням відмічається зростання у сироватці крові рівнів глюкози, С-реактивного протеїну, вмісту загального холестерину, відбувається порушення прооксидантно/антиоксидантної рівноваги у крові та міокарді експериментальних тварин.

2. Водорозчинна форма кверцетину – корвітин, при ЦД 2 типу з ожирінням сприяє зниженню рівня гіперглікемії, вмісту загального холестерину, С-реактивного протеїну в сироватці крові, вмісту ТБК-активних продуктів, активності каталази у крові, нормалізації співвідношення прооксиданти/антиоксиданти у серці експериментальних тварин.

3. Ліпосомальна форма кверцетину – ліпофлавон сприяє зменшенню рівня гіперглікемії при ЦД 2 типу з ожирінням, викликає нормалізацію вмісту загального холестерину, С-реактивного протеїну в сироватці крові, прооксидантно/антиоксидантного балансу у міокарді та його відновленню у крові експериментальних тварин.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з порівняльним аналізом двох форм кверцетину при ураженні міокарда при цукровому діабеті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скробонська Н. А. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний). Протокол ведення хворих / Н. А. Скробонська // Здоров'я України. – 2005. – № 118. – С. 60–61.

2. Старенькая И. Сегодня и завтра в лечении и профилактике сахарного диабета [Електронний ресурс] / И. Старенькая // Здоров'я України. – 2006. – № 14/1. – Режим доступу до газети: http://health-ua.com/articles/1349.html

3. Ефимов А. С. Сахарный диабет и сердце [Електронний ресурс] / А. С. Ефимов, Л. К. Соколова, Ю. Б. Рыбченко // Мистецтво лікування. – 2005. – №4 (20). – Режим доступу: http://m-l.com.ua/?aid=495

4. Opie L. H. Controversies in the cardiovascular management of type 2 diabetes / L. H. Opie, D. M. Yellon, B. J. Gersh // Heart. – 2011. – № 97. – P. 6–14.

5. Долженко М. М. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету 2 типу: своєрідність перебігу та обгрунтування терапії / М. М. Долженко, Н. А. Перепельченко, А. Я. Базилевич. – Київ, 2010. – 73 с.

6. Малижев В. О. Дисфункція жирової тканини як вирішальний чинник розвитку цукрового діабету 2 типу [Електронний ресурс] / В. О. Малижев // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1. – Режим доступу до газети: http://health-ua.com/articles/1873.html

7. Koh K. K. Does reversal of oxidative stress and inflammation provide vascular protection? / K. K. Koh, P. C. Oh, M. J. Quon // Cardiovascular Research. – 2009. – № 81. – P. 649–659.

8. Скибчик В. А. Оксид азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу / В. А. Скибчик // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 4 (60). – VII/VIII. – С. 72–78.

9. Аналіз невдач лікування при цукровому діабеті 2-го типу / Т. І. Чабан, Р. М. Доніш, А. В. Доніш [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 4 (60). – VII/VIII. – С. 79–83.

10. Jaiswal N. Protective effect of different layers of onion extracts (Allium cepa L.) on markers of oxidative stress in erythrocytes / N. Jaiswal, S. I. Rizvi // Cell Membranes and Free Radical Research. – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 171–177.

11. Bhooshan Pandey K. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease / K. Bhooshan Pandey, S. I. Rizvi // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 270–278.

12. Flavonoids and Heart Health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop / J. W. Erdman, D. Balentine, L. Arab [et al.] // The Journal of Nutrition. – Washington, 2005. – P. 718–737.

13. Бєлік Г. В. Експериментальне обгрунтування використання ліпосомальної форми кверцетину при серцево-судинних захворюваннях: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Г. В. Бєлік. – Харків, 2006. – 25 с.

14. Ілащук Т. О. Корвітин у лікуванні пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим гострою лівошлуночковою недостатністю / Т. О. Ілащук // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 48–50.

15. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice / S. M. Jeong, M. J. Kang, H. N. Choi [et al.] // Nutrition Research and Practice (Nutr Res Pract). – 2012. – 6(3). – P. 201–207.

16. Quercetin-Supplemented Diets Lower Blood Pressure and Attenuate Cardiac Hypertrophy in Rats With Aortic Constriction / T. Jalili, J. Carlstrom, S. Kim [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 531–541.

17. Федоров С. В. Комплексна корекція перебігу атеросклерозу із включенням кверцетину та препарату ехінацеї: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / С. В. Федоров. – Івано-Франківськ, 2001. – 22 с.

18. Висоцький І. Ю. Вплив кверцетину, флавінату і ліпіну на вміст нікотинамідних коферментів у печінці щурів за умов гострої динамічної інтоксикації леткими компонентами епоксидної смоли ЕД-20 / І. Ю. Висоцький, Л. О. Прімова, Р. А. Храмова // Вісник СумДУ. Серія «Медицина». – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 5–12.

19. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І. С. Чекман, Н. О. Дацюк, О. М. Лук'янова [та ін.] // Ліки України. – 2008. – № 6 (122). – С. 76–81.

20. Quercetin Decreases Oxidative Stress, NF-κB Activation, and iNOS Overexpression in Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / A. S. Dias, M. Porawski, M. Alonso [et al.] // The Journal of Nutrition. – 2005. – P. 2299–2304.

21. Билык О. В. Биофлавоноид кверцетин и перспективы его использования в медицине / Билык О. В., Рыбальченко В. К., Романюк Б. П. // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 4–9.

22. Сапатий А. Л. Ефективність клінічного застосування корвітину в терапії хворих на гострий інфаркт міокарда на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / А. Л. Сапатий. – Київ, 2009. – 24 с.

23. Визир В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Врачу – практику. – № 2 (76). – III – IV. – 2010. – С. 76–83.

24. Активність 2',5'-олігоаденілат-синтетази при експериментальній моделі геморагічного інсульту та за умов застосування різних форм кверцетину / Є. О. Торгало, Я. Б. Раєцька, Л. І. Остапченко [та ін.] // Фізика живого. – 2008. – Т 16, № 2. – С.134–136.

25. Зупанець І. А. Дослідження гострої токсичності та середньоефективних доз кверцетину при парентеральному уведенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, Д. С. Харченко // Фармакол. та лікар. токсикол. – 2009. – № 1 (8). – С. 28–32.

26. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов вместе с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.

27. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

INFLUENCE OF CORVITIN-CONTAINING COMPOUNDS ON MYOCARDIUM STATUS IN DIABETES MELLITES TYPE 2

(Literature review and the results of own research)

©K. A. Posokhova, I. P. Stechyshyn, V. V. Pidhirnyy

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The modern literature data and the results of the own researches of action of quercetin-containing compounds on the status of myocardium, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in diabetes mellitus type 2 are presented in the article. The effectiveness of water-soluble and liposomal forms of quercetin was compared. The obtained results are the basis for the study of cardio protective properties of drugs in the clinic for this condition.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2, myocardium, quercetin, antioxidants corvitin, lipoflavon.

Отримано 21.08.2014

Огляди літератури, *оригінальні дослідження, погляд на проблему*
УДК 615.453.6:339.138

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК

©О. В. Тригубчак

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

РЕЗЮМЕ. Проаналізовано лікарські засоби у формі шипучих таблеток, зареєстровані в Україні. Визначили країни та фірми-виробники досліджуваних препаратів. Лідером серед виробників шипучих таблеток є Німеччина. Було встановлено фармакологічні групи досліджуваних лікарських засобів і активні інгредієнти. Найактуальнішою є форма шипучих таблеток для препаратів з групи аналгетиків-антипіретиків. Комплексні дослідження показують, що шипучі таблетки включають від 2 до 22 інгредієнтів. Було встановлено список допоміжних речовин для їх виготовлення. Результати аналізу показали, що необхідним компонентом для створення шипучих таблеток є газоутворююча суміш.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: допоміжні речовини, шипучі таблетки, маркетингові дослідження

Вступ. Розробка, створення та удосконалення нових ефективних лікарських засобів з підвищеною біологічною доступністю залишається одними з пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної технології як науки. Серед таких лікарських препаратів в останні роки особлива увага приділяється шипучим (швидкорозчинним, газоутворюючим або ефервесцентним) твердим лікарським формам – таблеткам, гранулам, порошкам, мікросферам, капсулам, супозиторіям тощо [1, 2].

Враховуючи те, що на сучасному фармацевтичному ринку України шипучі лікарські форми представлено здебільшого таблетками [3], доцільно дослідити питання виробництва саме цього сегменту ліків, який значно відрізняється за складом та технологією від традиційних таблеток [4, 5].

Таблетки шипучі – таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Ці таблетки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням [6, 7].

Мета дослідження. Для детального вивчення ринку допоміжних речовин, що використовуються для виготовлення шипучих таблеток, провели аналіз лікарських засобів у формі шипучих таблеток, зареєстрованих в Україні.

Матеріал і методи дослідження. Перелік препаратів у формі шипучих таблеток формували на основі даних Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України «Державний реєстр лікарських засобів України» [8] (станом на 01.07.2014 р.) з вказанням назви лікарського засобу, країни і фірми-виробника, форми випуску. Згідно з даними нормативно-директивних документів МОЗ України [9], асортимент лікарських засобів у формі шипучих таблеток, зареєстрованих на території України, поповнювали інформацією про фармакотерапевтичну групу, показання до застосування, діючі та допоміжні речовини. Отриманий перелік препаратів групували за країнами та фірмами-виробниками, фармакотерапевтичними групами, діючими речовинами, функціональними групами допоміжних речовин. В ході дослідження використовували логічний, графічний методи аналізу, статистичні розрахунки.

Результати й обговорення. Аналіз ринкової ніші показав, що у 2014 році в Україні зареєстровано 31 лікарський засіб у формі шипучих таблеток [9]. Лідером серед виробників шипучих таблеток є Німеччина (29 %), представлена фірмами Салютас Фарма ГмбХ (АЦЦ®), Байєр Біттерфельд ГмбХ (АЛКА-ЗЕЛЬТЦЕР®, АСПІРИН® С), СТАДА Арцнаймітель АГ (АЦЕСТАД), Альфамед Фарбіл Арцнеймітель ГмбХ і Гермес Арцнеймітель ГмбХ. По 16,1 % лікарських засобів імпортується з Франції та Польщі. Французька компанія Брістол-Майєрс Сквібб презентує на вітчизняний ринок ЕФЕРАЛГАН, УПСАРИН УПСА, ДОНОРМІЛ. Польщу представляють шипучі препарати фірми Натур Продукт Фарма Сп. з о. о. (АНТИГРИПІН) і Фармацевтичного заводу "ПОЛЬФАРМА" С.А. (АЛЬКА-ПРИМ®). З Естонії фірма ТОВ "Вітале-ХД" імпортує препарати АСПРОВІТ, ПАДЕВІКС. На вітчизняний ринок АТ "Зентіва", Чеська Республіка; ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед/Фамар С.А., Ірландія/Греція; Замбон Світцерланд Лтд. і СвіссКо Сервісез АГ, Швейцарія постачають по 2 лікарські засоби. Також на ринку шипучих таблеток представлені препарати фірм Е-Фарма Тренто С.п.А., Італія; Ексір Фармасьютикал Ко., Іран і Дженом Біотек Пвт. Лтд., Індія. На рисунку 1 проілюстровано співвідношення країн-виробників, що постачають шипучі таблетки на територію України.

Найбільш актуальними шипучі таблетки є для препаратів з групи аналгетиків-антипіретиків (61,3 %), зокрема до складу 10 лікарських засобів входить парацетамол, 7 вміщують кислоту ацетилсаліцилову, інколи зустрічаються препарати кислоти мефенамінової та індометацину. Муколітичні препарати становлять 19,4 % шипучих таблеток. Серед групи вітамінів, що складає 9,7 % шипучих

таблеток, домінуючі позиції займає вітамін С (2 препарати) та вітамін D (ВІТИРОН ОСТЕО). Інші фармакотерапевтичні групи представлені 1 лікарським засобом у формі шипучих таблеток: БЛЕМАРЕН (засоби, які гальмують утворення сечових конкрементів і полегшують їх виділення з сечею), КАЛЬЦИ-ЕФФ (препарати кальцію та засоби для профілактики і лікування остеопорозу) та ДОНОРМІЛ (снодійні засоби). Співвідношення лікарських засобів у формі шипучих таблеток за фармакотерапевтичними групами наведено на рисунку 2.

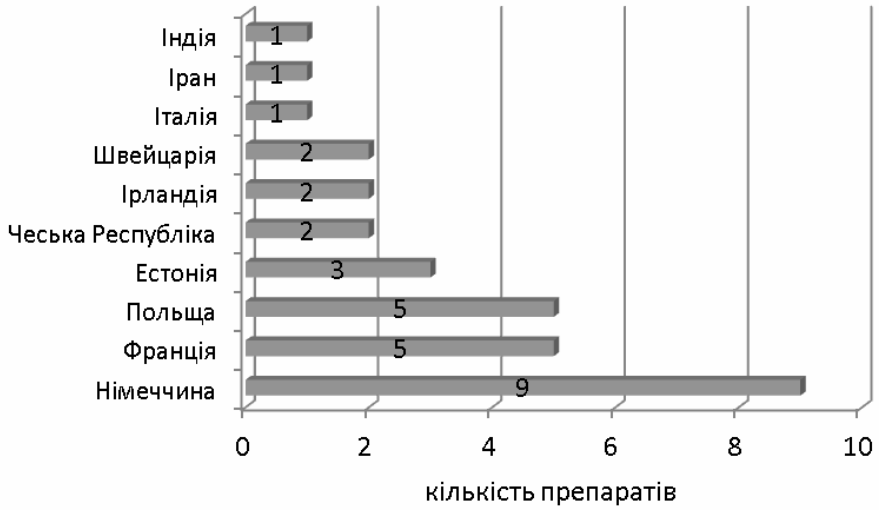


Рис. 1. Діаграма співвідношення країн-виробників шипучих таблеток, зареєстрованих в Україні.

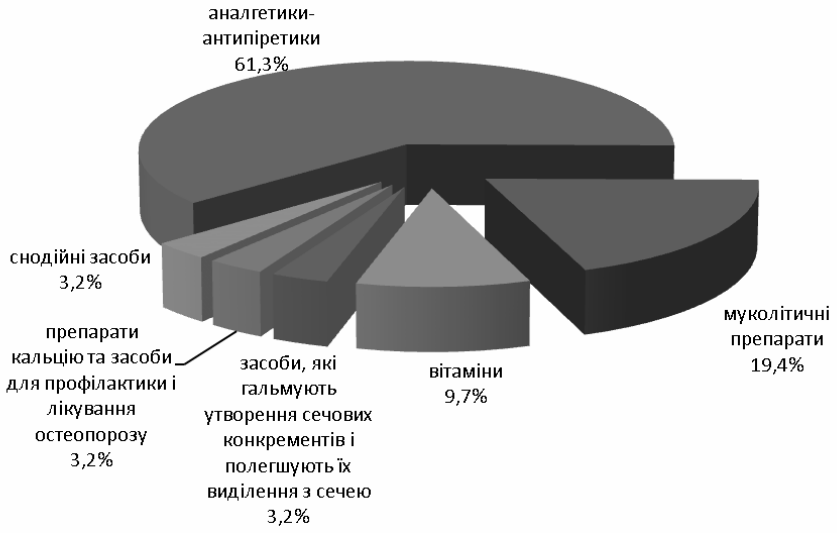


Рис. 2. Частка лікарських засобів у формі шипучих таблеток за фармакотерапевтичними групами.

Комплексні дослідження показують, що до складу шипучих таблеток одночасно входять від 2 до 22 допоміжних речовин. Найважливішим у даній роботі було виділити групи допоміжних речовин за їх функціональним призначенням. Результати аналізу підтверджують, що обов'язковим компонентом для створення шипучих таблеток є газоутворююча суміш. При виготовленні шипучих таблеток, зареєстрованих в Україні, найчастіше використовують газоутворюючу суміш сухих органічних кислот з карбонатами і/чи гідрокарбонатами лужних і лужноземельних металів. Найпоширенішим кислотним компонентом є кислота лимонна безводна (Е 330), що зустрічається у 28 прописах шипучих таблеток. Деколи її можуть замінити кислотою аскорбіновою чи адипіновою (по 3 склади). Спостерігали поодинокі випадки використання фумарової, яблучної й тартарової кислот. Лужну фракцію газоутворюючої суміші формують найчастіше натрію гідрокарбонат (Е 500) – 28 разів самостійно або з одночасним поєднанням з натрію карбонатом безводним – 13 випадків. Калію гідрокарбонат зустрічається дуже рідко, у двох випадках використовують калію ацесульфам.

Солі натрію (натрію цитрату дигідрат, що додають до 4 прописів та мононатрію цитрат безвод-

ний – 1) використовують як синергіст антиоксидантів, буфер, стабілізатор кислотності, утримувач вуглекислого газу. Натрію гідрофосфат безводний (входить до складу 1 препарату) додається в якості регулятора кислотності. Регулятором вологості виступає натрію сульфат безводний – 1. До складу 7 шипучих таблеток також вводять натрію бензоат (Е 211) як консервант. Досс-натрію/бензоат використовується лише в складі 1 препарату. Для отримання шипучих таблеток також вводять натрію докузат і натрію хлорид, які зустрічаються лише по 1 разу.

До складу шипучих таблеток виробники додають полімери: повідон – 18, кросповідон – 1, макрогол 6000 – 9, диметикон (Е 900) – 3, диметикон кальцію силікат 70/30 – 1, мальтодекстрин – 1, поліетиленгліколю гліцерилкаприлокапрат – 1, поліетиленгліколь 6000 – 1, крохмаль кукурудзяний – 2, целюлоза мікрокристалічна (Е 460) – 1, желатин – 1. Як допоміжна речовина рибофлавін-5-фосфат натрію зустрічається тричі, лише в 1 лікарському засобі спостерігається використання α-токоферолу і олії соєвої гідрогенізованої.

У шипучих таблетках цукри виконують роль не тільки структуроутворювачів, а й корегентів смаку: сорбіт (Е 420) – 11, лактоза безводна – 5, лактози моногідрат – 1, маніт (Е 421) – 4, гліцин – 3, сахароза – 2, глюкоза безводна – 1. Лідером серед корегентів смаку є натрію сахарин (Е 951) – 15, аспартам (Е 951) зустрічається 9 разів, натрію цикламат (Е952) – двічі, лимонний смак «BSL» код 119, до складу якого входять олія лимонна натуральна, натуральний/ідентичний до натурального смак лайму, маніт Е 421, мальтодекстрин, глюконолактон, сорбіт Е 420, акація.

Найпоширенішим ароматизатором є лимонний, що зустрічається у 11 шипучих таблетках. Близькими до нього ароматами характеризуються апельсиновий і мандариновий, проте використовуються для виготовлення шипучих таблеток рідше, у 3 і 1 препараті відповідно. Ароматична фруктова добавка «Лайм» двічі вводиться до складу прописів. Популярними є також фруктові запахи: ароматизатор ожиновий В (зустрічається тричі), ароматичні фруктові добавки «Малина», «Грейпфрут», «Червоні фрукти» та ароматизатор фруктовий змішаний є унікальними для кожного лікарського засобу.

Для виробництва шипучих таблеток також використовують барвники: спеціальний червоний АС, Quinoline Yellow Lake (Е 104) та порошок соку червоного буряка.

З метою усунення адгезійних властивостей порошкових сумішей при створенні шипучих таблеток додають ковзні (кремнію діоксин – 2, тальк – 1) та змащувальні речовини (натрію лаурисульфат – 5, магнію стеарат – 2).

Висновки. 1. Усі шипучі таблетки, зареєстровані на території України, постачаються з інших країн. Найбільшу частку серед імпортерів займає Німеччина (29 %).

2. Враховуючи переваги даної лікарської форми, шипучі таблетки є актуальними для швидкого зняття гарячки та больових симптомів (61,3 %). Вони також користуються популярністю як муколітичні препарати (19,4 %).

3. При виготовленні шипучих таблеток використовують від 2 до 22 допоміжних речовин. Обов'язковим компонентом є газоутворююча суміш, яка найчастіше складається з сухих органічних кислот та карбонатів і/чи гідрокарбонатів лужних і лужноземельних металів. Також використовують цукри, полімери, ароматизатори, корегенти смаку, барвники і лубрикати.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно створити вивести на ринок вітчизняний препарат у формі шипучих таблеток. Для його виготовлення необхідно використовувати газоутворюючу суміш, що буде об'єктом подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Edited by James Swarbrick. – Third edition. – New York, London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.

2. Беляцкая А. В. Особенности технологии изготовления быстрорастворимых (шипучих) гранул и таблеток / А. В. Беляцкая // Фармация. – 2008. – № 3. – С. 38–39.

3. Сучасний стан створення виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 4. Сучасні аспекти створення та виробництва шипучих таблеток / І. І. Басакіна, Д. І. Дмитрієвський, О. В. Тригубчак [та ін.] // Фармацевтичний часопис – № 4 (16) – 2010. – С. 82–86.

4. Шевченко А. М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм : автореф. дис. на соискание научн. степени докт. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А. М. Шевченко. – Пятигорск, 2009. – 44 с.

5. Galiullina T. Technology of producing of soluble effervescent acetylsalicylic acid tablets / T. Galiullina // Sci. Pharm. – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 169–170.

6. Громова Л. И. Особенности технологии шипучих таблеток / Л. И. Громова, А. Л. Марченко // ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия – СПб.: 2011. – 3 с. – Режим доступу : http://pharmolimp.ru/archive/TaskDownloadPage.php?document_id=123&return_url=%2Farchive%2F

7. Yanze F. M. A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation / F. M. Yanze, C. Duru, M. Jacob // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2000. – Vol. 26, № 11. – P. 1167–1176.

8. Пошук лікарських засобів [Електронний ресурс] : за даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України. – Червень 2014. – Режим доступу : http://www.drlz.kiev.ua

9. Лікарські засоби [Електронний ресурс] : за даними Нормативно-директивних документів МОЗ України. – Режим доступу : http://mozdocs.kiev.ua/liki.php?nav=1&hf=1&likform=59&go=

MARKETING RESEARCHES OF EFFERVESCENT TABLETS MARKET

©O. V. Tryhubchak

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. It has been analyzed drugs in the form of effervescent tablets, which has been registered in Ukraine. The analysis showed that in 2014 in Ukraine has registered 31 drug in the form of effervescent tablets. It has been identified countries and manufacturers of drugs. The leading manufacturers of effervescent tablets are from Germany. It has been identified pharmacological groups of researched drugs and active ingredients. The most actual effervescent tablets are for drugs of the analgesics-antipyretics group. Comprehensive studies show that effervescent tablets include from 2 to 22 excipients. It has been installed list of excipients for the manufacture of effervescent tablets. The analysis results showed a required component for creating effervescent tablets is aerogenous mixture.

KEY WORDS: excipients, effervescent tablets, marketing research.

Отримано 16.10.2014

УДК 616.311.2-002:616-073.213]-173

ДИНАМІКА ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ДІТЕЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІНГІВІТУ

©О. В. Авдєєв

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

РЕЗЮМЕ. У статті наведено результати лікування дітей, хворих на гінгівіт, з використанням препаратів, які зменшують патогенетичний вплив антигенного навантаження на тканини пародонта шляхом зменшення кількості мікрофлори, зниження сенсибілізації, стимуляції адаптаційної спроможності організму. Встановлено, що запропонована терапія більшою мірою сприяла зменшенню запальних явищ в яснах, забезпечувала довготривалий ефект, не відбувалося розвитку пародонтиту, що підтверджувало патогенетичний напрямок лікування, направлений на зменшення проявів гіперергії організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гінгівіт, діти, ротова рідина.

Вступ. Ураховуючи високу поширеність запальних процесів в яснах у дітей, багато наукових робіт присвячено вивченню впливу різних факторів на розвиток і перебіг гінгівіту, пропонуються методи лікування з включенням препаратів, які посилюють неспецифічний захист організму [7, 8]. Проведені експериментальні дослідження [1, 3] засвідчують перевагу гіперергічного перебігу запальної реакції у пародонті дітей, дозволяють використати в лікуванні гінгівіту препаратів, що зменшують сенсибілізацію, стимулюють адаптаційні спроможності організму [2].

Мета дослідження. Оцінка ефективності лікування хворих на гінгівіт дітей з використанням антибактерійного і адаптогенного препаратів.

Матеріал і методи дослідження. Обстеження дітей 7–12 років на базі стоматологічної поліклініки ДВНЗ «ТДМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗУ» включало визначення рівня стоматологічного здоров'я: КПВ+кп, КПВ, пародонтологічний статус, рівень гігієни та визначення нозологічної форми захворювання. Хворі на гінгівіт діти були взяті на диспансерне спостереження та поділені на групи: основну (68 осіб) і порівняльну (70 осіб).

З 68 хворих основної групи віком 7–12 років хлопчиків було 35 (51,5 %), дівчаток – 33 (48,5 %); у групі порівняння хлопчиків було 35 (50 %), дівчаток – 35 (50 %). КПВ+кп у 7-річних дітей склав 4,1; у 12-річних дітей КПВ склав 2,5.

Частота гінгівіту була безпосередньо пов'язана з наявністю нависаючих країв пломб при апроксимальному карієсі, скупченості зубів, аномаліями прикріплення вуздечок губ, язика, наявністю ортодонтичних конструкцій. Всім хворим дітям проводилась базова терапія згідно з протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «терапевтична стоматологія» [9].

Лікування в обох групах починали з проведення гігієнічного навчання і професійної гігієни порожнини рота. При гострому гінгівіті професійна гігієна порожнини рота проводилася під час другого відвідування, після зняття гострих явищ у яснах. В основній групі впродовж місяця застосовували засоби патогенетичної спрямованості: «Біотріт-дента» (НВА «Одеська біотехнологія», ДУ «Інститут стоматології НАМН України») (у складі таблеток містяться зелені паростки пшениці, лецитин, цитрат кальцію, фторид натрію, аскорбінова кислота) по 1 табл. на день протягом 1 місяця, кальцію глюконат протягом 10 днів (по 0,5×3 рази на день), еліксир «Біодент» (містить екстракт зелених паростків пшениці) 2 рази на день з розрахунку 1 чайна ложка на склянку води, 0,01 % розчин мірамістину для полоскань ротової порожнини (протягом першого тижня лікування). При чищенні зубів пропонували застосовувати зубну пасту «Лакалут-юніор» протягом 4 тижнів, потім протягом 4 тижнів – зубну пасту «Лакалут-фітоформула». Рекомендували збільшити вживання питної води, фруктів і овочів. Такий лікувально-профілактичний курс проводився 2 рази на рік (навесні і восени).

У порівняльній групі для місцевої терапії був використаний 1 % розчин перекису водню, для полоскань ротової порожнини (протягом першого тижня лікування) – «Ротокан», рекомендували лікувально-профілактичну зубну пасту. Контрольні огляди і обстеження в обох групах були проведені після закінчення лікування, через 6 і 12 місяців, при необхідності (рецидив захворювання) – курс лікування повторювали. Досліджували швидкість слиновиділення, в'язкість і кислотність ротової рідини [5, 6]. Вивчали показник активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у ротовій рідині за рівнем малонового діальдегіду (МДА) [4].

Результати й обговорення. Встановлено скорочення термінів лікування дітей при застосуванні запропонованої лікувальної схеми: 3–4 відвідування (в середньому 3,7) в основній групі і 4–5 відвідувань (в середньому 4,6) – в групі порівняння. Вивчення динаміки показників ротової рідини у хворих на гінгівіт показало, що патогенетично спрямовані лікувальні заходи збільшували швидкість слиновиділення, зменшували в'язкість ротової рідини і збільшували її pH в більшій мірі, ніж в групі порівняння (рис. 1, 2).

Вивчення показника активності ПОЛ у ротовій рідині показало, що рівень МДА у дітей основної групи зменшився в 1,52 раза (з (0,38±0,08) мкмоль/л до (0,25±0,06) мкмоль/л) після лікування, через 12 місяців цей показник був у 1,65 раза ((0,23±0,08) мкмоль/л) меншим вихідного значення.

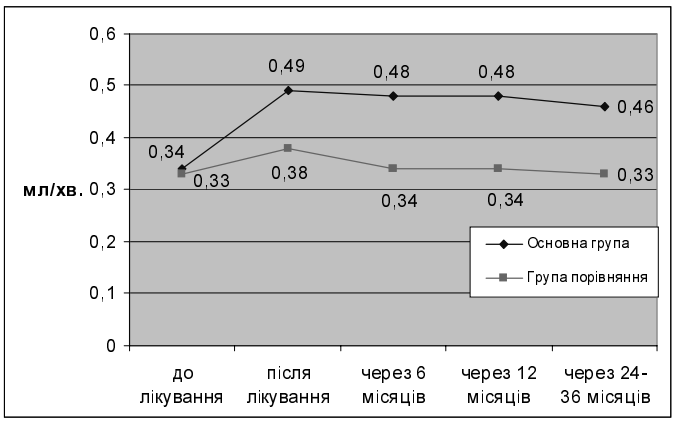
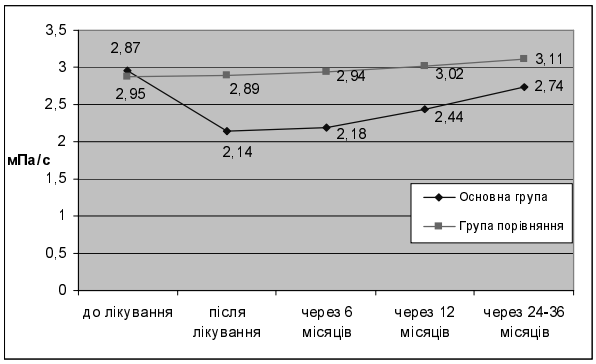


Рис. 1. Динаміка швидкості слиновиділення у дітей обох груп спостережень.



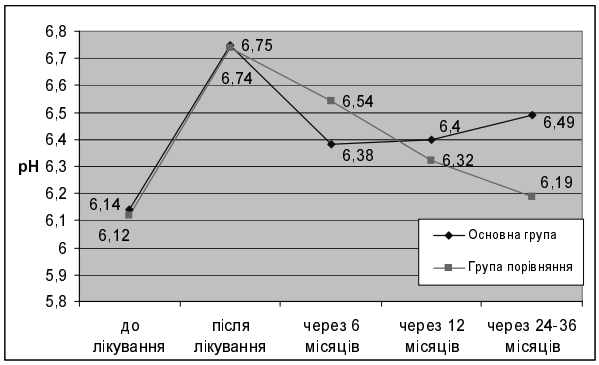


Рис. 2. Зміни в'язкості та pH ротової рідини у дітей обох груп спостережень.

У групі порівняння рівень МДА після лікування практично не змінився (з (0,35±0,07) мкмоль/л до (0,32±0,06) мкмоль/л), через 12 місяців зріс в 1,2 раза ((0,46±0,09) мкмоль/л), що свідчило про збільшення процесів ліпопероксидації в порожнині рота, в певній мірі – про активацію запального процесу в яснах (рис. 3).

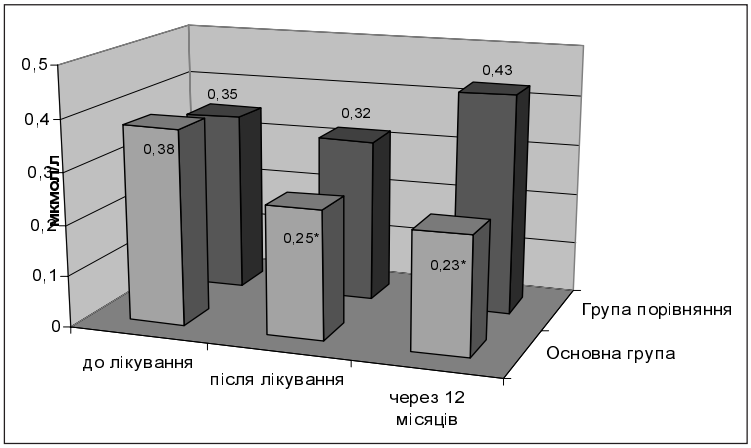


Рис. 3. Графічна характеристика вмісту МДА в ротовій рідині дітей в різні терміни спостережень.

Висновки. Проведені дослідження показали, що корекція водно-харчового режиму, лікування гінгівіту, спрямоване на зменшення антигенного навантаження на тканини пародонта, зниження сенсибілізації, стимуляція адаптаційних можливостей організму були ефективнішими, ніж традиційна терапія. Запропонована схема лікування гінгівіту може бути рекомендована для широкого застосування у практичній стоматології.

Перспективи подальших досліджень. З'ясувати ефективність запропонованої схеми лікування гінгівіту у дорослих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдєєв О. В. Аналіз біохімічних показників сироватки крові та ЕКГ у тварин з гіпо- та гіперергічним запальним процесом в пародонті / О. В. Авдєєв // Медична хімія – 2012. – Т.14, № 1. – С. 82–85.

2. Авдєєв О. В. Динаміка перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у пародонті в експерименті / О. В. Авдєєв, А. Б. Бойків // Вісник стоматології (спецвипуск). – 2012. – № 6 (79). – С. 2–4.

3. Авдєєв О. В. Характеристика імунологічних змін у експериментальних тварин з пародонтитом за зміненої реактивності / О. В. Авдєєв // Вісник стоматології. – 2011. – № 3 (76). – С. 8–10.

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

5. Деньга О. В. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплекса адаптогенов и физических факторов на биохимические параметры ротовой жидкости у больных хроническим катаральным гингивитом / О. В. Деньга, Д. Д. Жук, О. А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2004. – № 4. – С. 62–68.

6. Забросаева Л. И. Биохимия слюны / Л. И. Забросаева, Н. В. Козлов. – Смоленск, 1992. – 36 с.

7. Ковач И. В. Воздействие комплексной биостимулирующей терапии на иммунологическую реактивность у подростков, страдающих хроническим катаральным гингивитом и сочетанной патологией (кариес и гингивит) / И. В. Ковач // Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 6. – С. 45–50.

8. Локтионова М. В. Лечение хронического катарального гингивита с использованием десневых повязок на основе растительных компонентов и сульфатированных гликозаминогликанов : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.21 / М. В. Локтионова. – Смоленск, 2009. – 20 с.

9. Протоколи надання стоматологічної допомоги (МОЗ України) / за ред. Ю. З. Опанасюка. – Київ : ТОВ Видавничо-інформаційний центр «Світ сучасної стоматології», 2005 – С. 213–223.

DYNAMICS OF PHYSICO-CHEMICAL PARAMETERS OF ORAL FLUID OF CHILDREN IN THE TREATMENT OF GINGIVITIS

©O. V. Avdyeyev

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The article presents the results of the treatment of children suffering from gingivitis using drugs that reduce the pathogenetic role of antigenic load on periodontal tissues, by reducing the number of microorganisms, reduction sensitization, stimulation of the body's adaptive ability. It is found that the therapy largely helped reduce inflammation in the gums, provided long-term effect, there was no development of periodontitis, which confirmed pathogenetic treatment aimed at reducing the manifestations hyperergic body.

KEY WORDS: gingivitis, children, oral fluid.

Отримано 20.10.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 612.015.1:546.18/.264] – 092.9

АКТИВНІСТЬ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ОРГАНАХ ЩУРІВ ПІСЛЯ УРАЖЕННЯ ЇХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ ТА КАРБОФОСОМ

©Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький

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

РЕЗЮМЕ. Проведені дослідження підтвердили токсичний вплив карбофосу та тетрахлорметану на активність біоенергетичних процесів в організмі щурів, на що вказує зниження активностей сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази в сироватці крові, печінці та міокарді тварин, а також підвищення вмісту глюкози та зниження вмісту глікогену.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: карбофос, тетрахлорметан, біоенергетичні процеси, глюкоза, глікоген.

Вступ. Екологічна ситуація на планеті погіршується з кожним роком, що пов'язано з постійно зростаючою потужністю промислових підприємств, відкриттям заводів і фабрик, зростанням кількості транспортних засобів, появою нових технологічних процесів, хімічних засобів [1]. Внаслідок інтенсивного розвитку хімічної промисловості та забруднення навколишнього середовища продуктами її переробки виникають професійні захворювання, що супроводжуються токсичними отруєннями організму людей, зайнятих у цій сфері [8].

Фосфорорганічні речовини (ФОС) та тетрахлорметан (CCl_4) – одні зі складових цих небезпечних факторів. ФОС-и широко використовують в сільському господарстві та промисловості як пестициди, пластифікатори, компоненти у синтезі лікарських засобів. CCl_4 використовують в промисловості як розчинник олій, жирів, смол, каучуку, для екстрагування жирів і алкалоїдів з кісток та насіння, при виробництві фреонів, для очищення та знежирення одягу в побуті й виробничих умовах, як екстрагент в медицині тощо [1, 2].

Відомо, що після тривалого контакту з цими речовинами спостерігаються симптоми загальної інтоксикації, що призводить до порушення біоенергетичних процесів, які відіграють основну роль в регуляції функціональної активності міокарда та печінки. Їх порушення можуть відігравати ключову роль у виникненні та прогресуванні захворювань [1, 8].

У літературі відсутні дані про одночасний вплив вищеназваних ксенобіотиків на організм, зокрема на процеси забезпечення організму енергією та активність ферментних систем, які беруть у цьому участь.

Мета дослідження – визначення активності біоенергетичних процесів в органах щурів після одночасного їх ураження тетрахлорметаном та карбофосом.

Матеріали і методи дослідження. Досліди проведені на білих щурах масою тіла 175–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського». Виконували їх згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна 2001) та Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006) [5, 6]. Тварини були поділені на п'ять груп: I-а – інтактний контроль; II-а – тварини, уражені карбофосом протягом 10 днів та 4-а доба ураження тетрахлорметаном, III-я група – 10 днів ураження карбофосом та 7-а доба отруєння CCl_4, IV-а група – щури, уражені карбофосом протягом 30 днів та 4-та доба розвитку тетрахлорметанового гепатиту, V-а група тварин – 30 днів введення карбофосу та 7-а доба ураження CCl_4.

Карбофос вводили щоденно внутрішньошлунково у вигляді водного розчину з розрахунку 20 мг/кг маси тіла тварини, що становить 1/10 від LD_{50}. Тетрахлорметан вводили внутрішньочеревно дворазово – через добу у вигляді 50% олійного розчину у дозі 1,0 мл/кг маси тварини. Щурів піддавали евтаназії з використанням тіопенталу натрію.

Для досліджень обрали сироватку крові, печінку та серце тварин, у яких визначали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) та цитохромоксидази (ЦО) за методом [7], вміст глюкози та глікогену [4].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали у програмному пакеті Statsoft «Statistica 6.0» з використанням критерію Стюдента [3].

Результати й обговорення. Одними з показників інтенсивності енергетичних процесів в організмі щурів є активності СДГ та ЦО.

Ми визначали активність цих ензимів в умовах одночасного ураження щурів карбофосом та тетрахлорметаном. Після отруєння щурів токсикантами відмічається зниження активності СДГ в сироватці крові, печінці та міокарді протягом усього терміну дослідження (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що активність СДГ при десятиденному введенні карбофосу та четверту добу ураження CCl_4 в сироватці крові знизилась на 10 %, у печінці – на 12 % та на 14 % знизилась у міокарді уражених тварин. При десятиденній інтоксикації карбофосом та 7 добу введення тетра-

хлорметану показники змінилися таким чином: у сироватці крові знизилась на 17 %, у печінці – на 27 %, у міокарді – на 22 %. Після тридцятиденного введення карбофосу та на 4 добу отруєння CCl_4 активність СДГ знизилась у сироватці крові на 32 %, у печінці уражених тварин на 40 %, у міокарді на 28 % відносно інтактних тварин. На тридцяту та сьому добу введення токсинів активність СДГ знизилась у сироватці крові на 50 %, у печінці на 49 %, у міокарді на 39 % відносно інтактного контролю.

Таблиця 1. Активність СДГ у сироватці крові (ммоль/(л•хв)), печінці (ммоль/(кг•хв)) та міокарді (мкмоль/(кг•хв)) щурів за умов ураження карбофосом і тетрахлорметаном (M±m, n=12)

Об'єкт досліджень	Інтактний контроль	Терміни дослідження, д			
		10 ФОС + 4 CCl_4	10 ФОС +7 CCl_4	30 ФОС +4 CCl_4	30 ФОС +7 CCl_4
Сироватка крові	2,47±0,12	2,23±0,12	2,05±0,12	1,67±0,12*	1,23±0,06*
Печінка	1,47±0,06	1,30±0,06	1,08±0,07*	0,88±0,07*	0,75±0,04*
Міокард	1,06±0,06	0,91±0,07	0,83±0,06*	0,76±0,05*	0,65±0,06*

Примітка: тут і в наступних таблицях:
– 10 та 30 ФОС – ураження карбофосом протягом 10 та 30 діб,
– 4 та 7 CCl_4 – ураження тетрахлоретаном, 4 та 7 доба,
* – вірогідні зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими.

Аналогічні зміни спостерігали при визначенні активності ЦО у сироватці крові, печінці та міокарді уражених тварин (табл. 2). Активність ЦО при десятиденному введенні карбофосу та четверту добу ураження CCl_4 у сироватці крові зменшилась в 1,3 раза, у печінці в 1,1 раза та в 1,3 раза у міокарді уражених тварин. При десятиденній інтоксикації карбофосом та 7 добу введення тетрахлорметану досліджуваний показник теж зазнав зниження: у сироватці крові зменшився в 1,4 раза, у печінці в 1,2 раза, у міокарді в 1,6 раза. Після тридцятиденного введення карбофосу та 4 добу отруєння CCl_4 активність ЦО зменшилась у сирватці крові в 1,6 раза, у печінці уражених тварин в 1,3 раза, у міокарді в 1,8 раза відносно рівня інтактного контролю. На тридцяту та сьому доби введення токсинів активність ЦО зменшилась у сироватці крові, печінці та міогкарді в 2 рази.

Таблиця 2. Активність ЦО у сироватці крові (ммоль/(л•хв)), печінці (ммоль/(кг•хв)) та міокарді (ммоль/(кг•хв)) щурів за умов ураження карбофосом і тетрахлорметаном (M±m, n=12)

Об'єкт досліджень	Інтактний контроль	Терміни дослідження, д			
		10 ФОС + 4 CCl_4	10 ФОС +7 CCl_4	30 ФОС +4 CCl_4	30 ФОС +7 CCl_4
Сироватка крові	3,14±0,04	2,42±0,03*	2,22±0,03*	1,95±0,05*	1,58±0,03*
Печінка	1,77±0,04	1,62±0,03*	1,47±0,03*	1,33±0,04*	0,85±0,02*
Міокард	1,20±0,07	0,93±0,09	0,75±0,01	0,65±0,01*	0,58±0,007*

Отримані результати свідчать про токсичний вплив карбофосу та тетрахлорметану на активність енергозабезпечуючих ферментів в організмі щурів, що підтверджується їх зниженням після отруєння та може бути передумовою для роз'єднання процесів окисного фосфорилювання та тканинного дихання в уражених клітинах.

На ступінь забезпеченості організму енергією вказує вміст глюкози та глікогену, які ми досліджували у сироватці крові, серці та печінці уражених тварин.

Встановлено, що після ураження щурів карбофосом та тетрахлорметаном вміст глюкози у сироватці крові, печінці та міокарді щурів збільшується протягом всього експерименту (табл. 3).

На десятий день введення карбофосу та 4 добу ураження тетрахлорметаном вміст глюкози зріс у сироватці крові на 14 %, у печінці на 12,5 %, у міокарді на 4,5 %. На 7-у добу отруєння CCl_4 та при десятиденній інтоксикації карбофосом досліджуваний показник зріс на 24 % у сироватці крові, на 44 % у печінці та на 12 % у міокарді уражених тварин, порівняно з інтактними тваринами.

Під кінець експерименту, на 30-у добу ураження карбофосом і 4-у добу після введення тетрахлоретану, вміст глюкози у сироватці крові збільшився в 1,8 раза, у печінці в 1,7 раза, у міокарді в 1,2 раза. На 7-у добу отруєння CCl_4 та 30-ти денному введенні карбофосу вміст глюкози у сироватці

Таблиця 3. Вміст глюкози у сироватці крові (ммоль/л), печінці (ммоль/кг) та міокарді (ммоль/кг) щурів за умов ураження карбофосом і тетрахлорметаном (M±m, n=12)

Об'єкт досліджень	Інтактний контроль	Терміни дослідження, д			
		10 ФОС + 4 CCl_4	10 ФОС +7 CCl_4	30 ФОС +4 CCl_4	30 ФОС +7 CCl_4
Сироватка крові	4,90±0,06	5,60±0,14*	6,10±0,19*	8,90±0,16*	11,70±0,10*
Печінка	1,60±0,009	1,80±0,02*	2,30±0,02*	2,80±0,028*	3,20±0,028*
Міокард	1,29±0,03	1,35±0,06	1,45±0,04*	1,60±0,03*	1,80±0,02*

крові зазнав ще більшого підвищення (в 2,4 раза), у печінці в 2 рази, у міокарді в 1,4 раза.

Одночасно ми відмітили зменшення вмісту глікогену як у печінці, так і в міокарді щурів після ураження (табл. 4).

Вміст глікогену при десятиденному введенні карбофосу та четверту добу ураження CCl_4 у печінці знизився на 21 % та на 5 % у міокарді уражених тварин.

При десятиденній інтоксикації карбофосом та 7 добу введення тетрахлорметану вміст глікогену ще більше зменшився – у печінці на 29 %, у міокарді на 6,7 %.

Після тридцятиденного введення карбофосу та 4 добу отруєння CCl_4 досліджуваний показник виявився найнижчим – у печінці уражених щурів зменшився на 44,4 %, у міокарді на 9,5 % відносно інтактного контролю. На тридцяту та сьому доби введення токсинів вміст глікогену максимально знизився, порівняно з попередніми термінами дослідження, – у печінці на 47,7 %, у міокарді на 13 % відносно рівня інтактних тварин.

Таблиця 4. Вміст глікогену в печінці (мг/кг тканини) та міокарді (мг/кг тканини) щурів за умов ураження карбофосом і тетрахлорметаном (M±m, n=12)

Тканина	Інтактний контроль	Терміни дослідження, д			
		10 ФОС + 4 CCl_4	10 ФОС +7 CCl_4	30 ФОС +4 CCl_4	30 ФОС +7 CCl_4
Печінка	117±0,27	92,7±0,20*	83,0±0,17*	65,0±0,15*	61,2±0,18*
Міокард	67,4±0,01	63,6±0,16	62,9±0,04	61,0±0,05	58,7±0,05

Одним із механізмів токсичної дії карбофосу та тетрахлорметану можна вважати негативний його вплив на показники вуглеводневого обміну, що призводить до збільшення вмісту глюкози в органах за рахунок зниження вмісту депонованого у печінці та серці глікогену, який необхідний як енергетичний субстрат в умовах енергодефіциту.

Висновок. У ході проведених експериментальних досліджень встановлено, що одночасне ураження щурів тетрахлорметаном та карбофосом призводить до значних порушень в процесах енергозабезпечення органів щурів. Останнє підтверджується зниженням активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази у сироватці крові, печінці та міокарді щурів після ураження.

Пригнічення активностей дихальних ензимів в уражених тварин супроводжується підвищенням вмісту глюкози у досліджуваних тканинах, а також зниженням вмісту глікогену в печінці та серці, що є свідченням глибоких порушень у вуглеводному обміні за умов токсичної дії карбофосу та тетрахлорметану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронко Е. А. Острые отравления фосфорганическими веществами / Е. А. Воронко // Медицина. – 2004. – № 4. – С. 26–29.

2. Біохімічні та молекулярно-біологічні механізми хімічної загибелі клітин за ураження високотоксичними ксенобіотиками / Ю. І. Губський, Є. Л. Левицький, О. В. Задорина [та ін.] // Буков. мед. вісн. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 76–77.

3. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

4. Біологічна хімія : лабораторний практикум : навч. посібник для студ. вищ. навч. закл. 3–4 рівн. акредитації / за ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 288 с.

5. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2003. – Т. 22, № 2. – С. 108–109.

6. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 136 с.

7. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 168 с.

8. The organophosphorus insecticideparathion changes properties of naturl and model membranes / M. Suwalsky, P. Ramos, F. Villena [et al.] // Pestic. Biochem. and Physiol. – 2001. – Vol. 70, № 2. – P. 74–85.

ACTIVITY OF THE BIO-ENERGETIC PROCESSES IN THE RAT'S ORGANS AFTER AFFECTING WITH TETRACHLOROMETHANE AND CARBOPHOS

©L. A. Boyko, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Conducted researches corroborate the toxic influence of the carbophos and tetrachloromethane on the activity of the bio-energetic processes in the rat's organs. As a result the activity of succinatedehydrogenase and cytochromeoxidase reduced in the rat's blood, liver and myocard, in the other hand the level of glucose increased and the level of glycogen reduced.

KEY WORDS: carbophos, tetrachloromethane, bio-energetic processes, glucose, glycogen.

Отримано 3.11.2014

УДК 616-002.77-02: 613.13]-053.2

СЕЗОННІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ РЕВМАТИЧНОЇ ЛИХОМАНКИ У ДІТЕЙ

©О. Р. Боярчук

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

РЕЗЮМЕ. Проведений ретроспективний аналіз 85 медичних карт стаціонарних хворих віком від 4 до 17 років, які знаходилися на лікуванні у Тернопільській дитячій міській лікарні протягом 2000–2010 років з діагнозом гостра ревматична лихоманка. Встановлено сезонну залежність захворюваності на гостру ревматичну лихоманку. Більшість дітей (65,9 %) поступали на лікування в періоді з жовтня до березня, з піком у березні (34,1 %). Мала хорея спостерігалася частіше у дітей, які поступали на лікування з квітня по вересень (44,8 % проти 15,3 % відповідно, p=0,0489).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра ревматична лихоманка, діти, сезонність.

Причина гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ) була встановлена ще у 1900 р. Ф. Л. Пойнтоном та А. Пейном, які описали диплококи, виділені у пацієнтів з цим захворюванням [1]. У 1904 році бактерія отримала назву піогенний стрептокок. Проте бактерійна природа ГРЛ була запідозрена значно раніше, завдяки сезонним пікам захворювання [2]. Пізніше було підтверджено сезонну залежність хвороби, особливо у країнах з помірним кліматом [3].

Відповідна антибактеріальна терапія стрептококових інфекцій, запровадження первинної та вторинної профілактики хвороби за останні десятиліття знизили частоту ГРЛ в усьому світі [2]. У зниженні захворюваності відіграли роль й деякі інші чинники, зокрема покращення гігієнічних умов проживання, доступ до кваліфікованої медичної допомоги, зниження густонаселенності в будинках і школах [4, 5]. Проте дослідження останніх років показали випадки ГРЛ у дітей з родин із середніми і високими статками та добрими можливостями медичної допомоги [6]. І хоча ГРЛ на сьогодні рідко зустрічається у високорозвинутих країнах, захворювання залишається серйозною проблемою у дітей з країн, що розвиваються, у яких переважає тропічний клімат [7]. Найвищі показники захворюваності на ГРЛ задокументовані у мешканців Нової Зеландії, аборигенів Австралії та інших жителів тихоокеанських островів [8].

У США та в ряді інших країн найвищі показники захворюваності зафіксовані в березні, після зимового піку стрептококового фарингіту. Проте сезонну залежність вдається виявити не в усіх країнах [8].

У Тернопільській області захворюваність на ГРЛ за останні 10 років знизилась у 15 разів – з 0,15 на 1000 дітей до 15 років у 2002 році до 0,01 у 2011 році [9].

Частота проявів ГРЛ відрізняється у різних країнах світу, завдяки генетичним особливостям, штамам стрептокока, соціально-економічним умовам [10]. Існують відмінності й у частоті виявлення критеріїв Киселя–Джонса у різних країнах [2].

Метою нашої роботи було встановити сезонну залежність ГРЛ у дітей нашого регіону і порівняти частоту критеріїв Киселя–Джонса у пацієнтів з ГРЛ залежно від пори року.

Матеріали і методи. Проведений ретроспективний аналіз 85 карт стаціонарних хворих віком від 4 до 17 років, які перебували на лікуванні в Тернопільській міській дитячій лікарні протягом 2000–2010 років з діагнозом ГРЛ. Діагностика ГРЛ проводилась відповідно до критеріїв Киселя–Джонса.

Усім пацієнтам було проведено стандартне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження, включаючи електрокардіографію, ехокардіографію, визначення рівня антистрептолізину О (АСЛ-О), виділення β-гемолітичного стрептокока групи А з поверхні мигдаликів.

Отримані результати були опрацьовані у відділі статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» з використанням пакета STATISTICA. Порівняння частотних величин проводилось з використанням Chi-квадрат тесту. Достовірними вважали ознаки при $p<0,05$.

Результати й обговорення. Розподіл пацієнтів залежно від місяця поступлення у стаціонар зображено на рисунку.

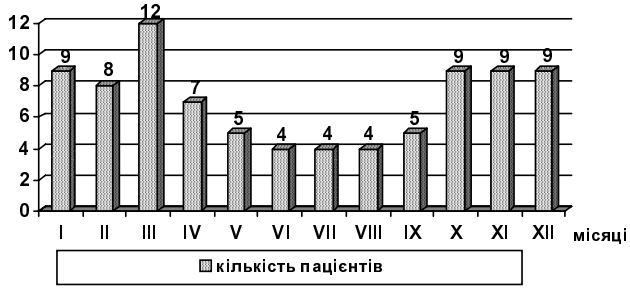


Рис. Розподіл пацієнтів з ГРЛ залежно від місяця року (n).

Встановлено збільшення пацієнтів з ГРЛ, які поступають на стаціонарне лікування, з жовтня до березня, з піком у березні. Протягом цього періоду було 56 (65,9 %) дітей, тоді як з квітня до вересня – 29 (34,1 %) дітей; p=0,0168.

Для визначення особливостей клінічного перебігу ГРЛ залежно від сезону, всіх дітей було поді-

лено на 2 групи. Першу групу склали 56 дітей з ГРЛ, які знаходились на стаціонарному лікуванні протягом жовтня–березня, другу групу – 29 дітей, які проходили лікування з квітня до вересня.

Вікові та гендерні особливості пацієнтів обох груп відображено в таблиці 1. Нами не встановлено вікових та гендерних відмінностей у перебігу хвороби залежно від сезону (p>0,05). Найчастіше хворіли діти віком від 9 до 11 років, в середньому – 10,5 років; така ж тенденція зберігалась в обох групах (10,9 та 9,6 років відповідно).

Частоту виявлення критеріїв Киселя–Джонса відображено в таблиці 2.

Найчастіше серед великих критеріїв зустрічався кардит (84,7 %), потім – поліартрит (54,1 %). Мала хорея спостерігалася значно рідше за кардит (25,9 %, p<0,001). Підшкірні ревматичні вузлики та кільцеподібну еритему виявляли рідко (5,9 %; 8,2 % відповідно). Один великий критерій спостерігали у 28,2 % пацієнтів (n = 24): у 17,6 % кардит (n = 15) і у 10,6 % ізольована хорея (n = 9). Два великих критерії мали місце у 64,7 % хворих (n = 55): кардит і поліартрит у 44,7 % (n = 38); кардит і хорея у 10,6 % (n = 9) і значно рідше інші комбінації. Три великих критерії були у 7,1 % дітей (n = 6). Мали місце різні комбінації: кардит, поліартрит і хорея в одного пацієнта, в інших випадках кардит і поліартрит поєднувались з кільцеподібною еритемою чи ревматичними вузликами.

Таблиця 1. Базові характеристики пацієнтів з ГРЛ

Ознака	ГРЛ (усі хворі) (n, %)	ГРЛ (жовтень-березень) (n, %)	ГРЛ (квітень-серпень) (n, %)
Чоловіча стать	47 (55,3)	30 (53,6)	17 (58,6)
Жіноча стать	38 (44,7)	26 (46,4)	12 (41,4)
Вік (роки) середнє/коливання)	10,5 (4–17)	10,9 (4–17)	9,6 (4–16)

Таблиця 2. Критерії Киселя–Джонса у дітей з ГРЛ

Критерій	ГРЛ (усі хворі) (n, %)	ГРЛ (жовтень-березень) (n, %)	ГРЛ (квітень-серпень) (n, %)	p
Великі критерії				
Кардит	72 (84,7)	51 (91,1)	21 (72,4)	0,6065
Поліартрит	46 (54,1)	32 (57,1)	14 (48,3)	0,7013
Хорея ізольована хорея	22 (25,9) 9 (10,6)	9 (15,3) 2 (3,6)	13 (44,8) 7 (24,1)	0,0489 0,0247
Підшкірні вузлики	5 (5,9)	3 (5,4)	2 (6,9)	1,0
Кільцеподібна еритема	7 (8,2)	4 (7,1)	3 (10,3)	0,6908
Малі критерії Клінічні зміни				
Лихоманка	56 (65,9)	42 (75,0)	14 (48,3)	0,2685
Артралгії	21 (24,7)	16 (28,6)	5 (17,2)	0,4414
Лабораторні зміни				
Прискорена ШОЕ	57 (67,1)	44 (78,6)	13 (44,8)	0,1896
Підвищений СРБ	54 (63,5)	37 (66,1)	17(58,6)	0,8537
Подовження PR на ЕКГ	10 (11,8)	6 (10,7)	4 (13,8)	0,7345

Серед малих діагностичних критеріїв вірогідно частіше зустрічалася лихоманка (65,9 %), прискорення ШОЕ (67,1 %) і підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ) (63,5 %), ніж артралгії (p=0,0008; p=0,0006 і p=0,0014 відповідно). Подовження PR інтервалу на ЕКГ було виявлено у 11,8 % пацієнтів.

Абдомінальний синдром мав місце у трьох випадках. У наших пацієнтів він передував проявам артриту і кардиту.

Передуюча стрептококова інфекція була підтверджена в усіх випадках. Зростання АСЛ-О було встановлено у 71,8 % дітей (n=61); β-гемолітичний стрептокок було виявлено у мазку з поверхні мигдаликів у 27,6 % (n=8/29). Передуючу стрептококову інфекцію (тонзилофарингіт, скарлатину) мали 55,3 % дітей (n=47).

Генетичний анамнез був обтяжений у 12 дітей (14,1 %).

Ми порівнювали частоту критеріїв Киселя–Джонса у пацієнтів обох груп. Суттєвої різниці у частоті виявлення кардиту, поліартриту, ревматичних вузликів чи кільцеподібної еритеми виявлено не було (p>0,05). Мала хорея зустрічалася частіше у пацієнтів, які знаходились на лікуванні з квітня до вересня (p=0,0489), включаючи ізольовану хорею (p=0,0247).

Суттєвої різниці у частоті виявлення одного, двох чи трьох великих критеріїв також не було. У дітей

другої групи вірогідно частіше спостерігали ізольовану хорею, тоді як у дітей першої групи – ізольований кардит (25,0 % і 3,4 % відповідно, p=0,0348).

Частота виявлення малих критеріїв Киселя–Джонса в обох групах також не відрізнялась, хоча лихоманка, артралгії та прискорення ШОЕ у першій групі зустрічалися в 1,5 раза частіше.

Не було встановлено різниці і між критеріями, які вказували на передуючу стрептококову інфекцію. Серед останніх найбільше діагностичне значення мало підвищення рівня АСЛ-О (71,4 % в першій групі і 55,2 % у другій групі, p=0,4729).

Переважання захворюваності на ГРЛ в періоді з жовтня до березня, з піком у березні корелює з сезонною варіабельністю тонзилофарингітів, викликаних β-гемолітичним стрептококом групи А, які найчастіше діагностуються зимою та весною [12] або осінню і зимою [13, 14]. Піодермія та шкірні стрептококові інфекції частіше зустрічаються влітку та асоціюються з гострим гломерулонефритом [15]. Підвищення захворюваності на ГРЛ в жовтні також може бути пов'язано з початком навчального року у вересні та зростанням скупченості і контактів між дітьми. Проте не тільки температура і вологість впливають на сезонність захворювання. Очевидно, мають значення й інші фактори, зокрема рівень гормонів (особливо мелатоніну та глюкокортикоїдів), активність імунної відповіді, запальні реакції.

Серед великих діагностичних критеріїв ГРЛ лише хорея зустрічалася частіше в період з квітня до вересня. Це можна пояснити тривалим латентним періодом між проявами гострої стрептококової інфекції та початком клінічних проявів малої хореї, який може тривати від 2 до 4 місяців, а інколи й до року [3]. Саме при малій хореї цей період є значно довшим, ніж при інших проявах. Іншою причиною може бути пізнє звертання за медичною допомогою, враховуючи низьку активність проявів захворювання.

Висновки. У дітей міста Тернополя, де переважає помірний клімат, захворюваність на ГРЛ має сезонну залежність з переважанням з жовтня до березня, з піком захворюваності в березні, що узгоджується з сезонною варіабельністю стрептококового тонзилофарингіту. Найчастішими проявами ГРЛ є кардит (84,7 %) та поліартрит (54,1 %). Мала хорея спостерігається частіше у дітей, які поступали на лікування з квітня по вересень (44,8 % проти 15,3 % відповідно).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження щодо ролі гормонального фону, активності імунної системи та запальних реакцій, їх залежність від сезонних змін дозволять окреслити нові напрямки первинної профілактики гострої ревматичної лихоманки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Poynton F. L. The etiology of rheumatic fever / F. L. Poynton, A. Paine // Lancet. – 1900. – № 156. – P. 861–869.

2. Seckeler M. D. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease // M. D. Seckeler, T. R. Hoke // Clinical Epidemiology. – 2011. – № 3. – P. 67–84.

3. Ayoub E. M. Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis / E. M. Ayoub, K. Alsaeid / In: Cassidy J. T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., eds. // Textbook of pediatric rheumatology. Philadelphia: WB Saunders; 2005. P. 614–629.

4. Carapetis J. R. Rheumatic heart disease in developing countries / J. R. Carapetis // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357. – P. 439–441.

5. Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones memorial lecture / L. Gordis // Circulation. – 1985. – № 72. – P. 1155–1162.

6. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States / L. G. Veasy, S. E. Wiedmeier, G. S. Orsmond [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – № 316. – P. 421–427.

7. WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October – 1 November 2001 // WHO technical report series. – 2004. – 923 p.

8. Atatoa-Carr P. Rheumatic fever diagnosis, management, and secondary prevention: a New Zealand guideline / P. Atatoa-Carr, D. Lennon, N. Wilson // The New Zealand Medical Journal. – 2008. – N 121(1271). – P. 59–69.

9. Boyarchuk O. R. Changes in the course of acute rheumatic fever in children in the last 20 years / O. R. Boyarchuk, I. R. Sagal // Human and Health. – 2013. – Vol. VII, № 1. – P. 19–28.

10. Rowlands A. B. Seasonal incidence of rheumatic fever in this country // A. B. Rowlands // The British Med. J. – 1938. – № 2. – P. 15–16.

11. Acute rheumatic fever: 27 year experience from the Montreal's pediatric tertiary care centers / A. Carceller, B. Taoiero, E. Rubin, J. Miro // An. Pediatr. (Barc.). – 2007. – № 67(1). – P. 5–10.

12. Guilherme L. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response / L. Guilherme, J. Kalil // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2007. – № 1107. – P. 426–433.

13. Hayes S. Management of Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis / C. S. Hayes, H. Williamson // American Family Physician. – 2001. – № 63 (8). – P. 1557–1565.

14. Stollerman G. H. Rheumatic fever / G. H. Stollerman // Lancet. – 1997. – № 349. – P. 935–942.

15. Cunningham M. W. Pathogenesis of Group A Streptococcal infections. / M. W. Cunningham // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – № 3 (13). – P. 470–511.

SEASONAL PECULIARITIES OF ACUTE RHEUMATIC FEVER IN CHILDREN

©O. R. Boyarchuk

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. A retrospective analysis of 85 medical cards of the hospital patients aged from 4 to 17, who underwent treatment in Ternopil State Children Hospital during 2000–2010 with the diagnosis of acute rheumatic fever were performed. The morbidity of acute rheumatic fever depend on season. 65.9 % of patients with acute rheumatic fever admitted to hospital from October to March, with a peak in March (34.1 %). Only rheumatic chorea, including isolated chorea was more common in April to September (44.8 % contrary 15.3 %, p=0.0489).

KEY WORDS: acute rheumatic fever, children, season.

Отримано 3.11.2014

УДК 681.3:614:796

АЛГОРИТМ ПРИЗНАЧЕННЯ І ПРОВЕДЕННЯ ПРОЦЕДУРИ МАСАЖУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ІНФОРМАЦІЙНІЙ СИСТЕМІ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

©Д. В. Вакуленко[1], Л. О. Вакуленко[2]

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»[1]
ДВНЗ «Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка»[2]

РЕЗЮМЕ. Використання запропонованого алгоритму призначення і проведення процедури масажу може стати джерелом для підготовки інформаційної системи фізичної реабілітації, що значно полегшить роботу лікаря і масажиста та буде мати більш ефективний вплив на стан здоров'я хворого.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: алгоритм призначення і проведення масажу для застосування в інформаційній системі фізичної реабілітації.

Вступ. В сучасний період «фармакологічного буму» існує значна потреба у більш широкому втіленні в практику охорони здоров'я доступних методів лікування, які не мають токсичної дії та побічних реакцій, властивих більшості медикаментів. Одним з таких методів лікування є масаж, ефективність якого важко переоцінити. На жаль, різноманітність існуючих видів масажу та клінічних проявів захворювання (зумовлених періодом розвитку захворювання, рівнем прояву місцевих та рефлекторних змін, індивідуальними особливостями пацієнта тощо) не завжди дають можливість вчасно, правильно, відповідно до сучасних вимог підібрати для хворого не лише вид, метод та ділянку масажу, але і його дозування. Адже ще Гіпократ указував, що правильно призначений і виконаний масаж «може зв'язати суглоби занадто розслаблені і розм'якшити суглоб дуже тугий». Застосування інформаційних систем дасть можливість допомогти лікарю у вирішенні указаних проблем та підвищити ефективність застосування масажу.

Мета досліджень. Ми поставили собі за мету підібрати інформацію та розробити алгоритм призначення і проведення процедури масажу для подальшого використання його у створенні інформаційної системи фізичної реабілітації.

Матеріал та методи дослідження. З цією метою вивчено та проведено аналіз літературних джерел різних авторів [3–8] та власних праць [1, 2], а також особистий науковий, практичний, педагогічний досвід щодо застосування, призначення і проведення процедури масажу та впровадження інформаційних систем в систему охорони здоров'я.

Результати досліджень та їх аналіз. Застосування масажу – складний процес, який вимагає високого рівня теоретичної та практичної підготовки як лікаря, так і фахівця з масажу. Загальної підготовки при цьому недостатньо. Треба вміти пристосувати їх до індивідуальних особливостей хворого як протягом усього курсу лікування, так і на кожний день. «Прийоми масажу не бувають постійними, а щоразу змінюються, пристосовуються до стану пацієнта» [1]. На основі багаторічного досвіду та досліджень, викладених в науково-методичних працях [1–8], було розроблено алгоритм діяльності лікаря та фахівця з масажу.

Процес призначення масажу складається з наступних кроків:

1. Виключення протипоказань до призначення масажу:
2. Вибір виду та ділянки масажу;
3. Дозування масажних впливів.

Кожен крок включає мету, інформацію щодо критеріїв, які слід вивчити та проаналізувати, варіанти складових алгоритму, один із яких необхідно обрати залежно від клінічних проявів захворювання, його перебігу, індивідуальних особливостей хворого. Алгоритм включає наступні кроки.

Крок 1. ВИКЛЮЧЕННЯ ПРОТИПОКАЗАНЬ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ МАСАЖУ

Мета. Відповідно до діагнозу та загального стану обстеженого виключити наявність протипоказань до призначення масажу.

Завдання 1. Визначте діагноз, супутні захворювання, загальний стан хворого, його індивідуальні особливості.

Завдання 2. Ознайомтеся із загальними та локальними протипоказаннями до призначення масажу [1] (табл.1) .

Таблиця 1. Протипоказання до призначення масажу

Загальні протипоказання		Місцеві протипоказання
тимчасові	постійні	
1	2	3
– загальний тяжкий стан хворого при різних захворюваннях і травмах;	– тяжкий стан хворого, що супроводжується	– захворювання шкіри, нігтів,

Продовження табл. 1

1	2	3
– температура тіла більше 37,5°С; – гострий запальний процес, гострі респіраторні вірусні захворювання; – збільшення та наростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); – гнійний процес в організмі; – гострий період захворювання: порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, гіпертонічний криз та ін.; – активна фаза туберкульозу; – загострення захворювань кишечника, нудота, блювання; – стани, що вимагають невідкладного оперативного втручання; – захворювання лімфатичних судин та вузлів; – гострі алергічні стани, набряк Квінке; – виражений больовий синдром; – кровотеча та небезпека кровотечі; – захворювання вегетативної нервової системи (гангліоніт, діенцефальний криз); – психічні захворювання, що утруднюють контакт із хворим; – період місячних та вагітності у жінок; – наявність сторонніх тіл біля магістральних судин та нервових сплетень; – у спортсменів – стан вираженої перевтоми та збудження	наростанням серцево-судинної, дихальної, печінкової, ниркової та інших недостатностей; – новоутворення, у тому числі доброякісні; – тромбофлебіти, тромбози судин, варикозне розширення вен з трофічними порушеннями; – септичний стан; – захворювання крові, кровоточивість; – бронхоектатична хвороба в стадії тканинного розпаду; – сифіліс II–III ступенів та інші гострі венеричні хвороби; – виражений склероз судин головного мозку зі схильністю до тромбоутворення та кровотеч	волосистої частини голови інфекційного, грибкового та невизначеного характеру, різні шкірні висипання, пошкодження, подразнення шкіри; – наявні порушення цілості кісток або небезпека їх виникнення; – варикозно розширені вени (без трофічних порушень); – наявність іммобілізації, пов'язок; – міжлопаткова ділянка зліва при захворюваннях серця

Завдання 3. Відмітьте своє рішення щодо можливості призначення масажу.

Масаж показаний		Масаж не показаний	
↓	↓	↓	↓
Без обмежень	З обмеженнями масажу окремих ділянок	Тимчасово	Постійно

Крок 2. ВИБІР ВИДУ ТА ДІЛЯНКИ МАСАЖУ

Мета. Допомогти лікарю у виборі ділянки та методу масажу шляхом ознайомлення з найпоширенішими сучасними видами масажу, їх відмінними особливостями та ділянками тіла, що підлягають впливу при цьому.

Завдання 1. Ознайомтесь з найпоширенішими сучасними видами масажу (класичним та сегментарно-рефлекторним) та механізмами їх впливу (табл. 2 та текстове обґрунтування [2]). Виберіть показаний хворому вид масажу.

Таблиця 2. Механізм впливу класичного та сегментарного масажу

Критерії оцінки	Види масажу	
	класичний масаж	сегментарно-рефлекторний масаж
Механізм впливу	Місцевий, симптоматичний	Патогенетичний, рефлекторний, місцевий, симптоматичний

Обґрунтування

Класичний масаж

При його застуванні переважно впливу зазнають ділянки тіла, органи чи тканини, які турбують хворого.

Сегментарно-рефлекторний масаж

Організм людини являє собою єдине ціле. Взаємодія систем і органів здійснюється шляхом вісцеровісцеральних, вісцеросенсорних, вісцеромоторних та інших рефлексів. Ні одне захворювання не можна розглядати як локальний процес. В процес захоплюються органи і системи, шкіра, м'язи, сухожилки, кістки, зв'язки та інші сполучнотканинні утворення, багаті вегетативною іннервацією, сегментарно зв'язані з «хворим» органом. У свою чергу, указані зміни з часом стають джерелом патологічної імпульсації, яка впливає на первинний процес, підтримуючи основне захворювання, а на певних етапах його розвитку – може стати причиною рецидивів захворювання [2, 3, 4].

Сегментарно-рефлекторний масаж має за мету перервати це патологічне коло. Впливаючи

на рефлекторні зміни у шкірі, м'язах, сухожилках, кістках, зв'язках та інших тканин, доступних впливу, за допомогою прийомів дозованого масажу можна домогтися рефлекторного терапевтичного впливу на патологічно змінену діяльність тканин, систем та внутрішніх органів [2, 3, 4].

Зважаючи як на симптоматичний і місцевий, так і на патогенетичний і рефлекторний вплив сегментарно-рефлекторого масажу, семе його використано для вирішення наступних завдань.

Завдання 2. Ознайомтесь з ділянками впливу при сегментарно-рефлекторному методі масажу:

1. Хребет і прихребтові зони, з яких іннервується хворий орган.

2. Рефлексогенні зони.

3. Ділянки тіла, які турбують хворого.

Завдання 3. При застосуванні сегментарно-рефлекторного масажу виберіть показані хворому ділянки масажу за вищеуказаними трьома критеріями:

Критерій 1. Вибір ділянки хребта і прихребтових зон

Критерій 1-а. Залежно від діагнозу визначте сегменти спинного мозку, з яких іннервується «хворий» орган чи кінцівка (табл. 3).

Таблиця 3. Сегментарна іннервація внутрішніх органів та кінцівок (О. Глезер, В. А. Даліхо, 1965)

Орган	Спинномозкові сегменти
Легені та бронхи	C_3–C_4; T_3–T_9
Серце	C_3–C_4 зліва; T_1–T_6 зліва
Стравохід	T_3–T_5 з обох боків
Тонкий кишечник	C_3–C_4; T_9–T_2
Висхідна кишка	T_9–L_1
Пряма кишка	T_{11}–T_{12}; L_1–L_2
Апендикс	C_3–C_4; T_{11}–T_{12} справа
Печінка, жовчний міхур	C_3–C_4; T_6–T_{10} справа
Підшлункова залоза	C_3–C_4; T_7–T_9 зліва
Нирки, сечоводи	C_4; T_{10}–L_2
Сечовий міхур	T_{11}–L_2; S_2–S_4
Матка	T_{10}–L_3
Яєчник, придатки матки	T_{10}–L_3
Яєчко	T_{12}–L_3
Молочна залоза	T_4–T_6
Шлунок	C_3–C_4; T_5–T_9 зліва
Захворювання та травматичні пошкодження верхніх кінцівок	C_7–C_3 D_6–D_1,
Захворювання та травматичні пошкодження нижніх кінцівок	S_5–S_1, L_5–L_1, D_{12}–D_{10}.

Примітка. С – шийні, Т – грудні, L – поперекові, S – крижові спинномозкові сегменти.

Критерій 1-б. Після визначення зон сегментарної іннервації ураженого органа чи кінцівок виберіть відповідні до них ділянки хребта та прихребтових зон, які повинні підлягати масажу.

Критерій 2. Визначення рефлексогенних зон

Відповідно до діагнозу і визначеної вами сегментарної іннервації уражених органів чи кінцівок виберіть необхідні для масажу рефлексогенні зони – ділянки тіла, органи і тканини, що отримують іннервацію з тих же сегментів спинного мозку, що і «хворий» орган чи кінцівка.

Критерій 3. Масаж ділянки ураження

Структурно-функціональні (захисні, видільні), терморегуляційні особливості шкіри та інформаційні (рецепторні) і енергетичні (метаболічні) особливості шкіри, підшкірної основи, м'язів, окістя кісток створюють при проведенні масажних процедур значний сприятливий фон для ефективних локальних впливів.

Крок 3. ДОЗУВАННЯ МАСАЖУ

Мета. Дати лікарю інформацію, необхідну для того, щоб залежно від клінічних проявів захворювання та індивідуальних особливостей пацієнта визначити дозування масажу шляхом:

а) вибору методу масажу (заспокійливого чи збуджувального) та шляхів досягнення цього впливу;

б) визначення тривалості процедури масажу залежно від ділянки впливу;

в) вибору курсу лікування масажу залежно від перебігу захворювання та його завдань.

А. Вибір методу впливу

Завдання 1. Ознайомтеся з таблицею 4. Визначте метод впливу, показаний хворому залежно від клінічних проявів захворювання [1, 2].

Завдання 2. Визначте інтенсивність впливу залежно від індивідуальних особливостей пацієнта [1, 2] (табл. 5).

Таблиця 4. Клінічні ознаки, що визначають метод впливу

Ознаки	Рекомендовано	
	збуджувальний масаж	заспокійливий масаж
Характер і форма захворювання	Хронічна хвороба	Гостра форма, початкова стадія, період видужання
Стан хворого	Зниження функцій (атонія, гіпотонія, парези, зниження секреції та ін.)	Підвищення функцій (підвищення тонусу м'язів, підвищення секреції, підвищення артеріального тиску), больовий синдром. Відсутність функцій (паралічі). При безсонні, виснаженні нервової системи масажувати дуже обережно
Алергічна готовність організму	Не призначають	Алергічні хвороби
Захворювання, що супроводжуються: а) підвищенням тонусу симпато-адреналової системи б) зниженням тонусу симпато-адреналової системи	 Не призначають Гіпотонічні стани, атонія кишечника, зниження тонусу м'язів, астенічний синдром	 Підвищення тонусу судин, м'язів, гіпертонія, спастичні коліти, судоми м'язів, збудження нервової системи Не призначають
Ваш вибір: обстеженому показаний	Збуджувальний масаж	Заспокійливий масаж

Таблиця 5. Індивідуальні ознаки, що впивають на вибір методу масажу

Індивідуальні ознаки	Рекомендовано	
	Сильніший вплив	Слабший вплив
Стать	Чоловікам	Жінкам
Вік	Дорослим	Дітям, особам старшого віку
Тілобудова, фізична сила	Здоровим, фізично сильним	Астенікам, фізично слабшим
Місце проживання	Сільським жителям	Жителям міста
Професія	Робітникам фізичної праці	Робітникам розумової праці
Характер	Сильним, відкритим, незалежним	Вразливим
Відношення до температури зовнішнього середовища	Схильність до гарячих ванн, легка переносимість спеки.	Схильність до прохолодних ванн, погана переносимість спеки
Шкіра	Товста, суха, слабка гіперемія	Еластична, тонка, помірно волога, швидка гіперемія
Ваш вибір: обстеженому показаний	Сильніший вплив	Слабший вплив

Завдання 3. Ознайомтеся з методами досягнення збуджувального та заспокійливого впливу [1, 2] (табл. 6). Для визначення шляхів досягнення заспокійливого чи збуджувального впливу [1, 2] ознайомтеся з:

а) методами досягнення збуджувального та заспокійливого впливу (табл. 6);

б) технікою виконання окремих прийомів масажу (табл. 7);

в) впливом окремих прийомів масажу (табл. 8).

У разі необхідності доведіть указану інформацію до фахівця з масажу.

Таблиця 6. Методи досягнення збуджувального та заспокійливого впливу

№ з/п	Характеристика методу впливу	Метод впливу	
		збуджувальний вплив	заспокійливий вплив
1	2	3	4
1	Сила впливу	Чим сильніший, тим більш збудливий вплив	З меншою силою
2	Швидкість рухів	Швидкі рухи	Повільні рухи
3	Швидкість зміни сили впливу	Швидке наростання сили впливу	Поступове наростання сили впливу

Продовження табл. 6

1	2	3	4
4	Амплітуда рухів	Велика амплітуда	Мала амплітуда
5	Тривалість виконання окремих прийомів	Короткотривалий	Довготривалий
5	Частота рухів	Велика частота	Мала або надвисока частота
6	Ділянка впливу	Мала	Велика
7	Глибина впливу	Поверхневий вплив	Глибокий вплив

Таблиця 7. Характеристика основних прийомів масажу

Прийом		Контакт зі шкірою	Рухи рук	Кут нахилу рук	Вплив
Погладжування		Руки рухаються по поверхні шкіри	Не зміщують шкіру	0°	На шкіру
Розтирання		Руки щільніше прилягають до поверхні шкіри	Зміщують шкіру в складку	30°	На шкіру, підшкірну основу
Розминання		Руки щільно прилягають до поверхні шкіри	Рухаються разом зі шкірою	45°	На шкіру, підшкірну основу, м'язи
Вібрація		Руки надають тілу коливальних рухів			На всі підлеглі тканини
А	Безперервна	Руки щільно прилягають до поверхні тіла	Рухаються коливальними рухами разом з підлеглими тканинами	Чим більший кут, тим сильніший вплив	
Б	Переривчаста	Руки періодично відриваються від поверхні тіла, щоб нанести наступний удар	Наносять періодичні удари		

Таблиця 8. Вплив прийомів масажу

Прийоми масажу	Метод впливу	
	заспокійливий	збуджувальний
Погладжування	поверхневе	глибоке
Розтирання	спокійне	інтенсивне
Розминання	спокійне	інтенсивне
Вібрація Безперевна Переривчаста	 спокійна відсутній	 інтенсивна інтенсивна

Б. Визначення тривалості процедури масажу залежно від ділянки впливу
(табл. 9)

Таблиця 9. Розрахункові норми часу в умовних одиницях на виконання масажних процедур (Додаток № 4 до наказу Міністерства охорони здоров'я України від "30' XII 1993, № 260)

№ з/п	Найменування масажної процедури	Умовні масажні одиниці
1	2	3
1	Масаж голови (лобно-скроневої та потилично-тім'яної ділянок)	1,0
2	Масаж обличчя (лобної, приочної, верхньо- і нижньо-щелепної ділянок)	1,0
3	Масаж шиї	1,0
4	Масаж комірцевої зони (задньої та бічної поверхні шиї, спини до рівня IV грудного хребця, передньої поверхні грудної клітки до II ребра)	1,5
5	Масаж верхньої кінцівки	1,5
6	Масаж верхньої кінцівки, надпліччя та ділянки лопатки	2,0
7	Масаж плечового суглоба (верхньої третини плеча, ділянки плечового суглоба та надпліччя)	1,0
8	Масаж ліктьового суглоба (верхньої третини передпліччя, ділянки ліктьового суглоба та нижньої третини плеча)	1,0

Продовження табл. 9

1	2	3
9	Масаж променевозап'ясткового суглоба (проксимального відділу кисті, променевозап'ясткового суглоба та передпліччя)	1,0
10	Масаж кисті та передпліччя	1,0
11	Масаж ділянки грудної клітки (ділянки передньої поверхні грудної клітки від передніх меж надпліч до ребрових дуг в ділянці спини, від VII шийного до I поперекового хребця)	2,5
12	Масаж спини (від VII шийного до I поперекового хребця і від лівої до правої середньої аксилярної лінії), у дітей – включаючи попереково-крижову ділянку	1,5
13	Масаж м'язів передньої черевної стінки	1,0
14	Масаж попереково-крижової ділянки (від I поперекового хребця до нижніх сідничних складок)	1,0
15	Сегментарний массаж попереково-крижової ділянки	1,5
16	Масаж спини і поперекового відділу (від VII шийного хребця до крижів, від лівої до правої середньої аксилярної лінії)	1,5
17	Масаж шийно-грудного відділу хребта (ділянки задньої поверхні шиї та ділянки спини до поперекового хребця, від лівої до правої задньої аксилярної лінії)	2,0
18	Сегментарний масаж шийно-грудного відділу хребта	3,0
19	Масаж ділянки хребта (ділянки задньої поверхні шиї, спини і попереково-крижової ділянки, від лівої до правої задньої аксилярної лінії).	2,5
20	Масаж нижньої кінцівки та попереку (ділянки стопи, гомілки, стегна, сідничної та попереково-крижової ділянок)	2,0
21	Масаж нижньої кінцівки	1,5
22	Масаж тазостегнового суглоба (верхньої третини стегна, ділянки тазостегнового суглоба та сідничної ділянки однойменної сторони)	1,0
23	Масаж колінного суглоба (верхньої третини гомілки, ділянки колінного суглоба та нижньої третини стегна)	1,0
24	Масаж гомілковостопного суглоба (проксимального відділу стопи, ділянки гомілкового суглоба та нижньої третини гомілки)	1,0
25	Масаж стопи та гомілки.	1,0
26	Загальний масаж (у дітей грудного та молодшого дошкільного віку)	3,0

Примітка: За одну умовну масажну одиницю прийнята масажна процедура (безпосереднє проведення масажу), на виконання якої потрібно 10 хв.

В. Визначення курсу лікування масажем залежно від перебігу захворювання (табл. 10)

Таблиця 10. Курс лікування масажем залежно від перебігу захворювання та його завдань

Малий	Середній	Максимальний
Тривалість курсу		
↓	↓	↓
10–12 процедур	14–16 процедур	16–20 процедур
Показання для призначення		
↓	↓	↓
У хворих з гострим перебігом захворювання	Переважна більшість захворювань	При хронічних процесах і тяжкому перебігу захворювань.
Завдання обраного курсу масажу		
↓	↓	↓
Зменшити гостроту перебігу захворювання, прискорити видужання	Прискорення видужання	Ліквідація або зменшення клінічних проявів захворювання; прискорення та підтримання ремісії, попередження рецидивів захворювання, соціальна реабілітація

Крок 4

Г. Оформлення призначення в кабінет масажу

Мета. На основі виконаних кроків дати лікарю взірець оформлення направлення в кабінет масажу.

Завдання 1. На основі виконаних кроків оформіть направлення в кабінет масажу, указавши діагноз, вік, стать обстеженого. Призначення масажу оформіть відповідно до таблиці 11.

Таблиця 11. План оформлення призначення масажу

№ з/п	Критерії призначення	Варіанти критеріїв призначення та їх вибір			
1	Вид масажу	Класичний	Рефлекторно-сегментарний		
		↓	↓	↓	↓
2	Ділянка впливу	Ділянка ураження	хребет і прихребтові зони	рефлексогенні зони	ділянка ураження
3	Метод впливу	Заспокійливий	Збуджувальний		
4	Тривалість процедури	15 хв	20 хв		30 хв
5	Курс лікування	10–12 процедур	14–16 процедур		16–20 процедур

Примітка. У рядку 2 необхідно вказати ділянки впливу за відміченими критеріями. У всіх інших рядках – вибрати показаний хворому варіант критеріїв, вибір відмітьте під кожним рядком.

Висновки. Використання запропонованого алгоритму призначення і проведення процедури масажу (створеного на основі аналізу літературних джерел та тривалого практичного досвіду) може стати джерелом для підготовки інформаційної системи фізичної реабілітації, що значно полегшить роботу лікаря. Різноманітність існуючих видів масажу та клінічних проявів захворювання (зумовлених періодом розвитку захворювання, рівнем прояву місцевих та рефлекторних змін, індивідуальними особливостями пацієнта тощо) не дають можливості лише при наявності діагнозу створити таку інформаційну систему, яка б могла дати висновки щодо поставлених вище завдань масажу без втручання у цей процес лікаря. Активна участь лікаря з використанням інформації, запропонованої в алгоритмі може сприяти удосконаленню застосування цього ефективного методу реабілітації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вакуленко Л. О. Атлас масажиста / Л. О. Вакуленко, Г. В. Прилуцька, Д. В. Вакуленко. – Тернопіль : Урмедкнига, 2005. – 304 с.

2. Лікувальний масаж / Л. О. Вакуленко, Г. В. Прилуцька, Д. В. Вакуленко [та ін.] – Тернопіль: ТДМУ. «Урмедкнига», 2005. – 430 с.

3. Глезер О. Сегментарный массаж / О. Глезер, А. В. Далихо / пер. с нем. – М. : Медицина, 1965. – 124 с.

4. Гаваа Лувсан. Очерки методов восточной рефлексотерапии / Лувсан Гаваа. – К. : Здоров'я, 1986. – 232 с.

5. Дубровский В. И. Энциклопедия массажа / В. И. Дубровский. – 4-е изд., стереотип. – М. : Флинта: RETORIKA-A, 2001. – 672 с.

6. Исаев Ю. А. Сегментарно-рефлекторный и точечный массаж в клинической практике / Ю. А. Исаев – К. : Здоров'я, 1993. – 320 с.

7. Куничев Л. А. Лечебный массаж / Л. А. Куничев – К. : Вища школа, 1985. – 325 с.

8. Медична реабілітація: сучасні стандарти, тести, шкали та критерії ефективності. Низькоінтенсивна резонансна фізіотерапія і її застосування в реабілітаційній медицині : посібник / В. П. Лисенюк, І. З Самосюк, Л. І. Фісенко [та ін.] – К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2007. – 264 с.

ALGORITHM PURPOSE AND PROCEDURE OF MASSAGE FOR USE IN THE INFORMATION SYSTEM OF PHYSICAL REHABILITATION SYSTEM

©D. V. Vakulenko[1], L. O. Vakulenko[2]

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»[1]
SHEI «Ternopil National Pedagogical University by V. Hnatyuk»[2]

SUMMARY. Using the proposed algorithm, scheduling and conducting massages can be a source of information for the preparation of physical rehabilitation that will greatly facilitate the work of the doctor and masseur, as well – will have a more effective impact on the health of the patient.

KEY WORDS: algorithm of scheduling and conducting massages for use in the information system of physical rehabilitation.

Отримано 25.10.2014

УДК 547.854.4 + 547.431.4 + 547.96

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ *САРКОМИ 45* ХІМІКО-БІОЛОГІЧНИМ АДДУКТОМ 1,1-*БІС*-[5-БРОМОПІРИМІДИН-2',4'-ДІОН-1'-ІЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛЕНУ ТА БАКТЕРІЙНОГО ЛЕКТИНУ

©О. В. Вельчинська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

РЕЗЮМЕ. Дослідження антиметаболітів піримідинового обміну, які виступають в якості преформованих сполук в низці біосинтетичних процесів та гальмують пухлинний ріст, є найуспішнішим напрямком пошуку нових протипухлинних засобів. З метою отримання нових потенційних протипухлинних засобів створено оригінальний хіміко-біологічний аддукт на основі 1,1-біс-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та протипухлинного бактерійного лектину *Bacillus polymyxa*. Встановлено, що хіміко-біологічний аддукт *біс*-похідного піримідину та бактерійного лектину, є малотоксичним ($ЛД_{50}$: 635 мг/кг) та проявляє значущий протипухлинний ефект на Саркомі 45 з % гальмування пухлинного росту 82,0. Це свідчить про те, що новий хіміко-біологічний аддукт є перспективним для подальшого вивчення як малотоксичної речовини з високою протипухлинною активністю на Саркомі 45.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: піримідин, 5-бромоурацил, протипухлинна активність, бактерійний лектин.

Вступ. Ліки, які належать до гетероциклічних систем, вважають найефективнішими протипухлинними лікарськими засобами [1–4]. Одним з перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот та малих активних молекул. Наявність цих речовин в організмі людини і обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму [5–7]. Пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю продовжуються.

Мета дослідження: вивчення параметрів токсичності та протипухлинної активності оригінального хіміко-біологічного аддукту 1,1-*біс*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та протипухлинного бактерійного лектину *Bacillus polymyxa* на моделі експериментального пухлинного росту – Саркомі 45.

У зв'язку із цим були поставлені *наступні завдання*: вивчити параметри гострої токсичності ($ЛД_{50}$) хіміко-біологічного аддукту у порівнянні із параметрами токсичності гетероциклічної та лектинової компоненти аддукту, дослідити здатність хіміко-біологічного аддукту гальмувати експериментальний пухлинний ріст Саркоми 45, індекс ефективності та дані щодо селезінкового ефекту.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктами дослідження був хіміко-біологічний аддукт 1,1-*біс*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та бактерійного лектину *Bacillus polymyxa* **102** КГУ з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ (далі лектин **102**). Основні серії експериментальних досліджень проведені на дорослих білих нелінійних мишах-самцях (маса тіла (17,0±2,0) г та (22,0±2,0) г) та щурах-самцях (маса тіла 160,0±20,0г), які утримувалися у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Утримання та досліди на тваринах проводили відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). Визначення протипухлинної активності здійснено згідно з рекомендаціями Державного Фармакологічного центру МОЗ України на моделі експериментального пухлинного росту – Саркомі 45. Шлях введення розчинів – внутрішньочеревний. Загальноприйнятим критерієм значення для речовин з протипухлинною активністю вважали відсоток гальмування росту пухлини понад 50 % [8, 9]. Кров та пухлина піддослідного щура-пухлиноносія були відібрані через 30 хв після введення сполук в терапевтичній дозі [8, 9]. Препарат порівняння – 5-фторурацил (5-ФУ). Статистичну обробку проводили за В. Б. Прозоровським та ін. [9].

Результати й обговорення. Отримані параметри токсичності хіміко-біологічного аддукту 1,1-*біс*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину **102**, а також гетероциклічної та лектинової компонент аддукту, показали, що за показниками середньотоксичних доз сполуки належать до малотоксичних. Значення їх $ЛД_{50}$ коливаються в межах від 635 мг/кг до 248 мг/кг (табл. 1).

Вивчення протипухлинної активності на Саркомі 45 виявило виражений ефект у хіміко-біологічного аддукту 1,1-*біс*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину **102** (82,0%) у дозі 35 мг/кг, в той час як відсоток гальмування росту пухлини при дії препарату порівняння 5–FU – 18,4 %. Здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст Саркоми 45 аддукту перевищує за протипухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння 5–FU у 4,46 раза. Індекс ефективності досліджуваного аддукту на Саркомі 45 дорівнював 5,56. Що стосується селезінкового

ефекту, то вищезазначений показник у тваринносіїв пухлин знаходився в межах 0,71–0,77. Це пояснює відносно м'яку дію вказаних препаратів на систему кровотворення в умовно-лікувальних дозах. В цілому, пошук протипухлинних засобів на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук з бактерійними лектинами слід вважати перспективним новим напрямком, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків з вираженою протипухлинною дією.

Таблиця 1. Параметри токсичності сполук у порівнянні з 5-ФУ

Сполука	$ЛД_{50}$, мг/кг
Лектинова компонента аддукту: лектин **102**	248
Гетероциклічна компонента аддукту: 1,1-*біс*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен	415
Хіміко-біологічний аддукт 1,1-*біс*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину **102**	635
5-ФУ (препарат порівняння)	375

Висновки. 1. З метою отримання нових потенційних протипухлинних засобів створено оригінальний хіміко-біологічний аддукт на основі 1,1-*біс*-[5-бромопіримідин-2',4'-діон-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену та лектину *Bacillus polymyxa*.

2. Хіміко-біологічний аддукт *біс*-похідного піримідину та лектину є малотоксичним ($ЛД_{50}$: 635 мг/кг), проявляє значущий протипухлинний ефект на Саркомі 45 з % гальмування пухлинного росту 82,0.

Перспективи подальших досліджень. Новий хіміко-біологічний аддукт є перспективним для подальшого вивчення як малотоксична речовина з високою протипухлинною активністю на Саркомі 45.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adjei A. A. Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. A. Adjei // Clinical Pharmacology. – 1999. – Vol. 48. – P. 265–277.

2. Anderson N. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons / N. Anderson, J. Lokich // Cancer. – 1992. – Vol. 70. – P. 998–1002.

3. Anttila M. I. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration / M. I. Anttila, E. A. Sotaniemi, M. I. Kairaluoma // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 1983. – Vol. 10. – P.150–153.

4. Baba H. State of the treatment for gastrointestinal cancer / H. Baba, S. Kohnoe, K. Endo // Gan To Kagaku Ryoho. – 2000. – № 27. – P. 1233–1246.

5. Клецкий М. Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М. Е. Клецкий, Е. Б. Цупак, Д. А. Назаров // ХГС. – 2002. – № 8. – С. 1106–1108.

6. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation info RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // Annals. of Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.

7. Longley D. B. Mechanisms of action of 5-fluorouracil / D. B. Longley, D. P. Harkin // Nature Rev. Cancer. – 2004.– Vol. 4. – P. 230–238.

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

9. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. П. Прозоровский, В. М. Демченко // Фармакол. и токсикол. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 407–509.

INVESTIGATION OF THE TREATMENT'S POSSIBILITY OF *SARCOMA 45* BY THE CHEMICAL-BIOLOGICAL ADDUCT OF THE *BIS*-[5-BROMOPYRIMIDINE-2',4'-DIONO-1'-IL]-2-BROMO-2'-CHLOROETHYLENE AND BACTERIAL LECTIN

©O. V. Velchynska

National Medical University by O. O. Bohomolets, Kyiv

SUMMARY. Investigation of the antimetabolites of pyrimidin's change which forwards as preformed compounds at the link of biosynthetic processes and brakes tumour's growth is more successful finding direction of new antitumour preparations. With a purpose of new potential antitumour preparation's obtaining chemical-biological adducts on the base of 1,1-*bis*-[5-bromopyrimidine-2',4'-diono-1'-il]-2-bromo-2'-chloroethylene and antitumour bacterial lectin *Bacillus polymyxa* was produced. It was discovered that chemical-biological adduct of *bis*-derivative of pyrimidine and bacterial lectin applies to a little toxic preparation (LD_{50}: 635 mg/kg) and demonstrates considerable antitumour effect upon to 82.0 % on *Sarcoma 45* tumour. It confirms that new chemical-biological adduct is perspective for the future investigation as substance with a little toxicity and high antitumour activity on the *Sarcoma 45*.

KEY WORDS: pyrimidine, 5-bromouracile, antitumour activity, bacterial lectin.

Отримано 15.09.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 612.897+06:612.172

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ В ОСІБ З РІЗНИМ ІНДЕКСОМ РУФ'Є

©О. С. Волошин, І. Б. Чень, В. Д. Волошин*

Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка
*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»**

РЕЗЮМЕ. Проведено дослідження особливостей ряду конституційних факторів особистості за опитувальником Р. Кеттелла та окремих складових структури інтелекту в осіб з різним рівнем фізичної працездатності. Встановлено, що найбільша емоційна стійкість, працелюбність і реалістичність у відображенні навколишнього характерні особам із середнім і задовільним рівнями індексу Руф'є. Виражена енергійність, імпульсивність, соціальна контактність властиві практично всім обстеженим, окрім групи з низьким рівнем фізичної працездатності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: індекс Руф'є, функціональний стан, конституційні фактори особистості, опитувальник Р. Кеттелла, структура інтелекту.

Вступ. Дослідження залежності між функціональним станом і можливостями організму та специфікою перебігу психоемоційних процесів є актуальною темою сучасної психофізіології. Особливості роботи анатомо-фізіологічних систем організму і, насамперед, серцево-судинної системи, давно розглядають як фактор, що вагомим чином впливає на перебіг психомоторних реакцій людини і рівень її адаптаційних можливостей загалом. Автори робіт з цієї тематики відзначають, що важливою задачею є вивчення впливу психічних суб'єктивних станів на комплекс об'єктивних психофізіологічних і фізіологічних показників, оскільки фізіологічний стан людини великою мірою залежить від її психоемоційного стану [1].

У комплексних дослідженнях психофізіологічного статусу людини серед інших методів обстеження активно використовують опитувальник Р. Кеттелла. Як зазначають автори, опитувальник Р. Кеттелла є багатовимірною методикою, що оцінює загальні властивості особистості, описує особистісну структуру людини, при цьому вказаний тест є універсальним, практичним і надає багатогранну інформацію про особистість [2]. Структура факторів опитувальника у кожної окремої людини відображає ймовірну модель індивідуально-психологічних властивостей її особистості [3].

Безпосередній зв'язок з практикою використання результатів тестування за опитувальником Р. Кеттелла має у навчальній діяльності, адже саме з індивідуальним підходом до особистості пов'язана оптимізація сучасної освіти. Дослідники у цій галузі вважають важливим для сучасної вищої освіти встановлення та аналіз індивідуально-психологічних особливостей майбутніх фахівців для пошуку шляхів, що ведуть до професіоналізму [4]. Слід зазначити також важливість вивчення зв'язку між рівнем фізичної працездатності організму і особливостями його психофізіологічного статусу. Зокрема, дослідженнями показано, що зниження рівня фізичного здоров'я, погіршення психофізіологічних показників ЦНС та уваги при виконанні роботи у студентів з навчальним фізичним навантаженням є наслідком припинення занять з фізичної культури після III курсу [5].

Враховуючи зазначене, **метою** нашої роботи було вивчити особливості ряду конституційних факторів особистості та окремих складових структури інтелекту в осіб з різним рівнем фізичної працездатності.

Об'єкт і методи дослідження. В ході роботи було обстежено 60 осіб віком 20–22 роки. З метою вивчення психофізіологічних особливостей досліджували показники конституційних факторів за багатофакторним опитувальником Р.Кеттелла (фактори першого порядку: C, F, O, Q3) і здійснювали оцінку окремих складових структури інтелекту (конкретне мислення, аналіз, логіка, синтез, математичні здібності).

У дослідженні використані діагностичні комп'ютерні програми «Методика визначення та оцінки інтелекту (Test Structure Intellect–9). Версія 2» [6]. Інтерпретацію результатів проводили з використанням діагностичної методики тестування за опитувальником Кеттелла [7].

З метою визначення функціонального стану учасників обстеження і їх поділу на групи вимірювали артеріальний тиск і визначали індекс проби Руф'є. Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за Стьюдентом [8].

Результати й обговорення. В 49,9 %осіб з високим рівнем працездатності серця значення фактора С «Емоційна нестабільність–емоційна стабільність» коливається в межах 4–5 балів, 33,3 % обстежених набрали 6–7 балів. У жодного представника цієї групи фактор С не отримав 8–10 балів, а низьке значення цього фактора зустрічалось в обмежених випадках (рис. 1).

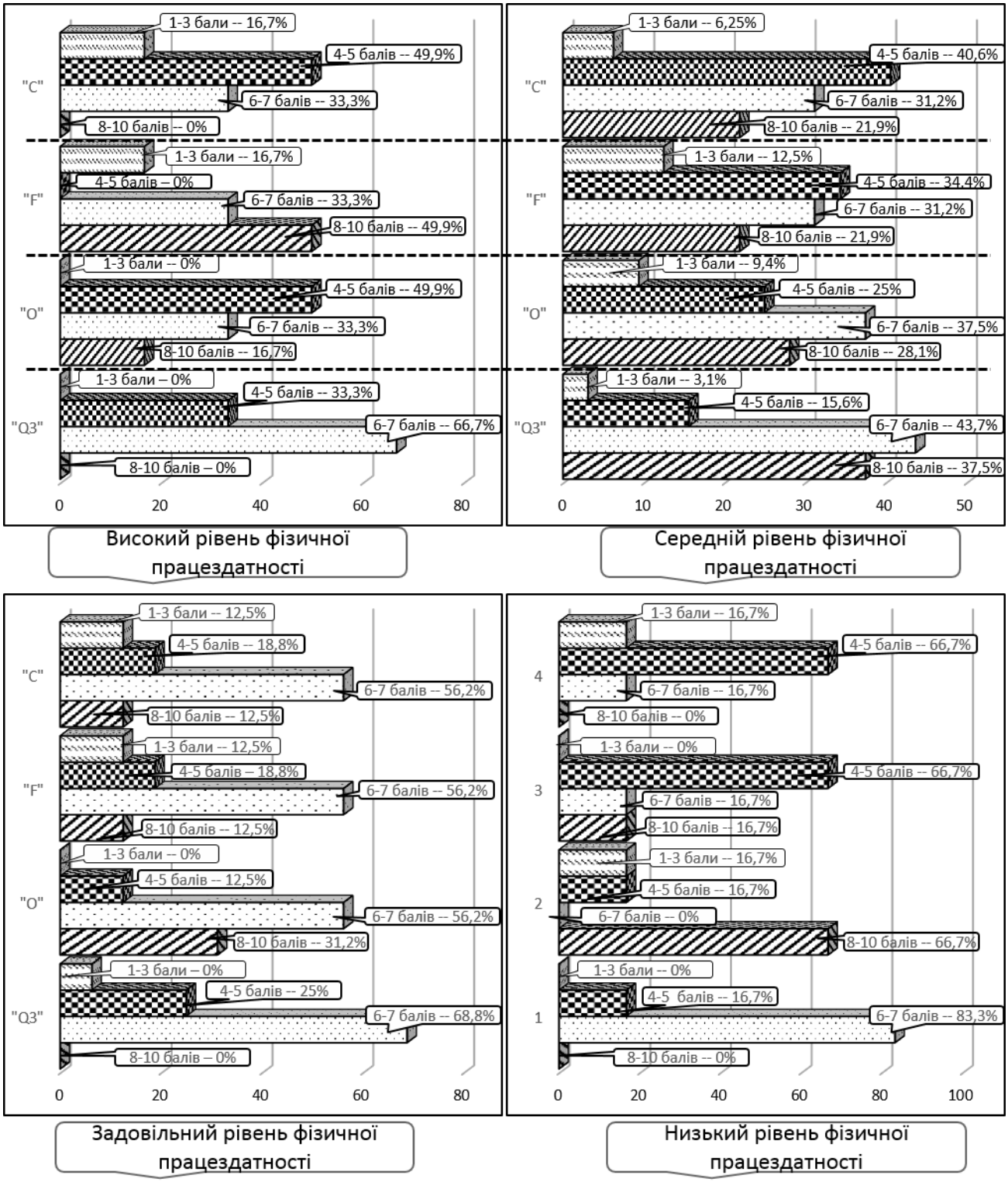


Рис. 1. Характеристика розподілу конституційних факторів за опитувальником Р. Кеттелла в осіб з різним рівнем фізичної працездатності.

Тобто показник емоційної стабільності має середнє значення. Це свідчить, що особам з цієї групи не властива значна лабільність нервової системи, мінливість настрою, але також і не характерна емоційна ригідність. Водночас 83,4 % осіб у групі з високим рівнем індексу Руф'є мають значення фактора F «Стриманість–експресивність» в межах 6–10 балів. Фактор О «Спокійність–тривожність» у цієї ж кількості осіб має середнє значення (показники 4–7 балів). Це свідчить про відсутність вираженої схильності до занепокоєності, мовчазності і песимістичності в більшості обстежених

цієї групи. Натомість таким особам притаманні енергійність і деяка експансивність, вони достатньо емоційні і динамічні у соціальних контактах. Показник фактора О вказує на відсутність надмірної спокійності і адекватний рівень тривожності. Значення конституційного фактора Q3 «Низький самоконтроль – високий самоконтроль» в осіб з високим рівнем фізичної працездатності коливається в межах 4–7 балів, при цьому у групі не виявлено осіб ні з низькою, ні з високою кількістю балів (див. рис. 1). Таким чином, у групі з високим рівнем фізичної працездатності не відзначено осіб як з відсутністю внутрішнього самоконтролю, так і з високим рівнем контролю поведінки і завершеною інтегрованістю особистості.

У 71,9 % обстежених з середнім значенням індексу Руф'є (друга група) показник фактора С «Емоційна нестабільність–емоційна стабільність» коливається в межах 4–7 балів, тобто також відповідає середнім показникам; 21,9 % особи цієї групи мають високе значення показника (8–10 балів) і лише 6,2 % відповіли на 1–3 бали (див. рис. 1). Це свідчить про достатньо стійкий емоційний фон обстежених, відсутність схильності до дратівливості та втомлюваності. Обстежені з високим значенням фактора С вирізняються емоційною зрілістю, реалістичним відображенням дійсності, працелюбністю [7].

Значення фактора F «Стриманість–експресивність» у 65,6 % осіб з середнім рівнем фізичної працездатності відповідає 4–7 балам. Високе значення цього показника спостерігали у 21,9 % обстежених проти 49,9 % в осіб з високим рівнем працездатності. Отже, хоча в загальному представникам другої групи також властиві енергійність, контактність, емоційність, однак, в них більша схильність до занепокоєності, вони обережніші і розсудливіші, порівняно з особами першої групи. Фактор О «Спокійність–тривожність» у 37,5 % осіб цієї групи становив 6–7 балів; в 28,1 % відзначено високий рівень фактора О (8–10 балів). Тобто, в осіб другої групи спостерігали виразнішу схильність до тривожності і репресивності, порівняно з представниками групи високого рівня працездатності. Домінуюча частка осіб групи з середнім рівнем індексу Руф'є – 81,2 % має високе значення фактора Q3 «Низький самоконтроль–високий самоконтроль» – в межах 6–10 балів, при цьому 37,5 % осіб отримали оцінку в межах 8–10 балів (див. рис. 1). Це підкреслює достатньо високий рівень самоконтролю, розвинене володіння емоціями і цілеспрямованість вказаних осіб.

У 75,0 % обстежених осіб групи із задовільним рівнем працездатності серця значення факторів С «Емоційна нестабільність–емоційна стабільність» і F «Стриманість–експресивність» коливались в межах 4–7 балів, тобто мали середнє значення. Показники фактора О «Спокійність–тривожність» у 87,4 % осіб цієї групи отримали 6–10 балів. Фактор Q3 «Низький самоконтроль – високий самоконтроль» з показниками 6–7 балів було відзначено у 68,8 % обстежених.

Привертає увагу, що у групі з низьким рівнем працездатності серця, фактор С «Емоційна нестабільність–емоційна стабільність» з результатом 4–5 балів одержала найбільша кількість осіб (66,7 %), порівняно з іншими групами. Така ж кількість осіб цієї групи має 4–5 бали і за фактором F «Стриманість–експресивність» (див. рис. 1). При цьому лише в обстежених з низьким рівнем індексу Руф'є відсутні випадки низьких значень цього фактора. Дві третини обстежених з низьким рівнем фізичної працездатності продемонстрували високе значення фактора О «Спокійність–тривожність». Це найвищий відсоток серед усіх груп, тобто схильність до тривожних станів в обстежених цієї групи достатньо виражена. Характерно, що у 83,3 % осіб цієї ж групи і показник фактора Q3 «Низький самоконтроль – високий самоконтроль» коливається в межах 6–7 балів.

Аналіз структури інтелекту в обстежених з різним рівнем індексу Руф'є показав, що числовий вираз показника конкретного мислення не залежить від рівня фізичного розвитку і становить в середньому (106,24±0,76). Подібну тенденцію спостерігали і стосовно таких показників як аналіз і логіка, середні значення яких становлять відповідно (97,56±1,26) і (94,85±1,77). Однак числовий вираз здатності нервової системи до процесів синтезу має найбільше значення в осіб з низьким рівнем фізичної працездатності (96,0±0,53), тоді як особи з високим рівнем індексу Руф'є мають найменше значення цього показника (93,8±0,82). Найменше значення в обстежених з високим рівнем фізичної працездатності мав і такий показник як екстраполяція – (90,0±0,83), тоді як в середньому по контингенту обстежених це значення становить (93,57±1,23). При цьому це не впливає на рівень математичних здібностей в загальному: в осіб з високим індексом Руф'є їх рівень становить (88,60±0,76). Більший показник мали лише особи з середнім рівнем фізичної працездатності – (90,65±0,24).

Висновки. За показниками фактора С найбільша емоційна стійкість, працелюбність і реалістичність у відображенні навколишнього характерні особам із середнім і задовільним рівнями індексу Руф'є. Виражена енергійність, імпульсивність, соціальна контактність властиві практично всім обстеженим, окрім групи з низьким рівнем фізичної працездатності. В останніх спостерігали перевагу осіб з більш вираженою розсудливістю, обережністю, невисокою динамічністю у спілкуванні. В групі з високим рівнем фізичної працездатності відзначено найменшу кількість осіб, схильних до тривожності і депресивності, більшість представників цієї

групи спокійні і впевнені у своїх діях. Практично усі обстежені демонструють достатньо високий рівень самоконтролю і цілеспрямованості дій, здатність здійснювати оцінку своєї поведінки.

Аналіз структури інтелекту в обстежених показав, що числові вирази показників конкретного мислення, аналітичних здібностей і логіки не залежать від рівня фізичного розвитку в тому випадку, коли мова йде про осіб, функціональний стан організму яких знаходиться в межах фізіологічної норми, хоча й відрізняється за рівнем фізичної працездатності.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення характерних особливостей конституційних факторів за багатофакторним опитувальником Р. Кеттелла і оцінка окремих складових структури інтелекту в осіб з різним рівнем фізичної працездатності є частиною комплексного дослідження. Отримані дані можуть бути використані у розробці методів, спрямованих на оптимізацію навчального процесу з врахуванням психофізіологічних особливостей осіб з різним рівнем фізичної працездатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хорсева Н. И. Методические подходы к обработке индивидуальных данных компьютеризированного мониторинга функционального состояния человека. Часть 1. Учет параметров психоэмоционального состояния [Електронний ресурс] / Н. И. Хорсева, П. Е. Григорьев // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 3 (51). – С. 242–246. – Режим доступу до журн. : http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/25562/50-Khorseva.pdf. – Назва з екрану. – Дата звернення: 25.08.2014.

2. Професійно-орієнтовані завдання з психології [Текст] : навч. посіб. / В. В. Горбунова [та ін.] ; за ред. О. Л. Музики ; Житомир. держ. ун-т ім. І. Франка, Соц.-психол. ф-т, Каф. соц. та практ. психології. – [3-є вид., переробл. і допов.]. – Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2010. – 565 с.

3. Капустина А. Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла. [Електронний ресурс] / А. Н. Капустина. – СПб., 2001. – С. 55–81, 96–97. – Режим доступу : http://www.miu.by/kaf_new/mpp/060.pdf. – Назва з екрана. – Дата звернення: 25.08.2014.

4. Підбуцька Н. В. Індивідуально-характерологічні особливості студентів технічних та гуманітарних спеціальностей [Електронний ресурс] / Н. В. Підбуцька // Теоретичні і прикладні проблеми психології. – 2013. – № 3(32). – С. 199–204. – Режим доступу до журн. : https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd= 1&ved=0CB4QFjAA&url=http %3A%2F%2Firbis-nbuv.gov.ua%2Fcgi-bin%2Firbis_nbuv%2Fcgiirbis_64.exe%3FC21COM%3D2% 26I21DBN%3DUJRN%26P21DBN%3DUJRN%26IMAGE_FILE_DOWNLOAD%3D1%26Image_file_name%3DPDF%2FTippp_2013_3_34.pdf&ei=ZEP6U7zYFcfbaKv8gdgN&usg=AFQjCNET6QtwcstghiDH87leBZjzmKipOA&bvm= bv.73612305,d.d2s&cad=rja. – Назва з екрану. – Дата звернення: 25.08.2014.

5. Подпала В. В. Розумова праця та психофізіологічні аспекти втоми / В. В. Подпала, О. І. Плиска // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 56, № 2. – С. 78.

6. А. с. 14331 МОН України, Державний департамент інтелектуальної власності. Психодіагностична комп'ютерна програма «Багатофакторний опитувальник Р. Кеттелла (Cattelltest – 187)» / С. Н. Вадзюк, Т. М. Білінська, К. М. Варнавських (Україна). – заявл. 11.08.2005; дата реєстрації 10.10.05, Офіційний бюлетень № 8, 2005.

7. Лемак М. В. Методичне видання : психологу для роботи. Діагностичні методики. [Електронний Ресурс] / М. В. Лемак, В. Ю. Петрище.– Ужгород : Видавництво Олександри Гаркуші. – 2011. – Режим доступу : http://psuhe.at.ua/publ/diagnostika_temparamentu_i_kharakteru/test_kettella_16_rf_opituvalnik/5-1-0-278]. – Назва з екрану. – Дата звернення: 25.08.2014.

8. Ашмарин А. П. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. – Л. : ЛГУ, 1975. – 77 с.

FEATURES OF PSYCHO-PHYSIOLOGICAL STATE IN INDIVIDUALS WITH VARIOUS RUFYE'S INDEX

©O. S. Voloshyn, I. B. Chen, V. D. Voloshyn*

Ternopil National Pedagogical University by Volodymyr Hnatyuk
*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»**

SUMMARY. Features of constitutional factors of personality by R. Kettle's questionnaire and individual components of structure of intellect in individuals with different levels of physical capacity were investigated in the research. It was found the people with average and satisfactory Rufye's index characterized by the highest degree of emotional stability, diligence and realistic in reflecting of external world. Expressed energy, impulsiveness, social rapport are characterizing for almost of all examinations, except group with low physical performance.

KEY WORDS: Rufye's index, functional status, constitutional factors of personality, R. Kettle's questionnaire, the structure of intelligence.

Отримано 14.11.2014

УДК616.212.099:616.36-085.244:582.635.3

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАСТОЙКИ ТА ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ НА МОДЕЛІ ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ

©І. І. Герасимець

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

РЕЗЮМЕ. Вивчено стан антиоксидантної системи організму щурів за умов парацетамолового гепатиту та його корекції препаратами з листя шовковиці чорної. Доведено виражені гепатопротекторні, антиоксидантні та мембранопротекторні властивості цих препаратів, а також відновлення процесів жовчовиділення в ураженому парацетамолом організмі тварин після застосування екстракту на настойки з листя шовковиці чорної.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: парацетамоловий гепатит, шовковиця чорна, густий екстракт, настойка, гепатопротекторна дія.

Вступ. За останні 10 років поширеність уражень печінки лікарськими засобами значно збільшилась і на сьогодні зберігається стійка тенденція до їх зростання. В США, Англії та Німеччині збільшується число хворих з гострою печінковою недостатністю лікарського походження, насамперед за рахунок прийому парацетамолу (ацетамінофену). В окремих дослідженнях ці форми за частотою стали перевищувати гостру печінкову недостатність вірусного походження. Наслідки медикаментозних гепатитів з кожним роком стають тяжчими та гострішими [4, 5, 7, 12, 15, 17, 19].

В Україні важливість даної проблеми зумовлена несприятливою екологічною ситуацією, використанням у побуті хімічних речовин, зловживанням алкоголем, поліпрагмазією у медичній практиці та іншими факторами навантаження на центральний орган метаболізму – печінку. Вказані фактори тримають орган у стані підвищеної функціональної активності та призводять до його виснаження. До того ж, складна економічна ситуація в Україні обумовлює необхідність поповнення фармацевтичного ринку недорогими лікарськими засобами, що можливо за рахунок розширення асортименту вітчизняних препаратів. Вищезазначене є обґрунтуванням пошуку нових ефективних препаратів з гепатопротекторною дією [3, 4, 5, 6, 10, 16].

Патогенетично обґрунтованим у фармакотерапії токсичних гепатитів є використання гепатопротекторних лікарських засобів, які б виявляли антиоксидантну дію, коригували порушення метаболічних процесів та підвищували антитоксичні властивості печінки. Враховуючи тенденцію захворювань печінки до хронізації та труднощі у виборі препаратів при тяжких порушеннях функції органа, адекватну фармакологічну регуляцію патологічного процесу можуть забезпечити препарати, які поряд з вираженим ефектом не виявляли б негативного впливу при тривалому вживанні. Усім цим вимогам відповідають фітопрепарати [1, 4, 5, 6, 8, 14, 18].

Враховуючи вищезазначене, як перспективну сировину для створення вітчизняного лікарського засобу з гепатопротекторними та антиоксидантними властивостями було вибрано листя шовковиці чорної, яка містить поліфенольні сполуки, флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти, вітаміни С, Р та інші біологічно активні речовини (БАР), що забезпечують антиоксидантну та гепатопротекторну дію.

Метою даної роботи стало експериментальне обґрунтування гепатопротекторних властивостей настойки та екстракту з листя шовковиці чорної на моделі парацетамолового гепатиту.

Матеріали і методи дослідження. Для проведення експерименту з вивчення гепатопротекторних властивостей БАР з листя шовковиці тварини були поділені на 5 груп: 1 – інтактні тварини; 2 – тварини, отруєні парацетамолом в дозі 1250 мг/кг маси тіла (одноразово інтрагастрально), контрольна патологія (КП); 3 група – щури, яким за 2 години до ураження та щоденно протягом двох днів після ураження парацетамолом вводили 10 % густий екстракт з листя шовковиці (ГЕЛШ) в дозі 150 мг/кг маси тіла; 4 група отримувала настойку листя шовковиці(НЛШ) в дозі 0,2 мл/кг маси тіла тварини; 5 групі тварин після ураження внутрішньовенно вводили препарат корвітин в дозі 42 мг/кг маси тіла.

Дослідження жовчовидільної здатності печінки тварин після корекції екстрактом та настойкою з листя шовковиці проводили на моделі парацетамолового ураження печінки.

Щури були поділені на 5 груп: 1 – інтактні тварини; 2 – тварини, отруєні парацетамолом; 3 – щури, яким вводили 10% ГЕЛШ в дозі 150 мг/кг маси тіла; 4 – отримувала НЛШ в дозі 0,2 мл/кг маси тіла тварини; 5 – вводили препарат алохол в дозі 80 мг/кг маси тіла. Щурам масою 170–200 г перорально вводили гепатотоксин в дозі 1,25 г/кг протягом 2 днів [2, 13]. Досліджувані лікарські субстанції вводили внутрішньошлунково через 1 годину після введення токсичного агента. Густий екстракт, настойку шовковиці і препарат порівняння алохол вводили перорально за такою схемою:

перші два дні паралельно з гепатотоксином, а потім ще один день.

Через 24 години, після останнього введення гепатотоксину (парацетамолу) і досліджуваних препаратів тварин наркотизували 1 % розчином барбамілу в дозі 80 мг/кг [2, 13], проводили операцію та канюлювали жовчну протоку. Секретовану жовч збирали годинними порціями протягом 3-х годин [9].

Враховували об'єм (мл) та швидкість секреції жовчі за кожну годину спостережень у мг/хв/100г протягом 3 годин. Як препарат порівняння брали таблетки алохол виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ), в дозі 80,0 мг/кг маси тварин, що є його ефективною дозою (ED_{50}) [2, 13].

Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті StatsoftSTATISTICA.

Результати й обговорення. Нами встановлено, що на фоні введення парацетамолу в дозі 1250 мг/кг маси тіла у гомогенатах печінки та сироватці крові щурів відбувалась активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Результати досліджень даних показників у сироватці крові та печінці наведені в таблиці 1.

З таблиці 1 видно, що через 2 дні після ураження щурів парацетамолом вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у сироватці крові збільшується в 2 рази. Наші дані узгоджуються з результатами досліджень К. А. Посохової та співавт. [11], які свідчать, що внаслідок оксидативного стресу, який виникає при введенні в організм парацетамолу, посилюються процеси ліпопероксидації.

Таблиця 1. Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові та печінці щурів, уражених парацетамолом, після введення густого екстракту, настойки з листя шовковиці чорної та корвітину (M±m; n=8), 3-тя доба

Група тварин	ТБК-АП, мкмоль/л сироватка крові	ТБК-АП, мкмоль/кг печінка
ІК	6,00±0,01	46,81±0,17
КП	12,18±0,08*	81,51±0,36*
КП+ГЕЛШ, 150 мг/кг	7,03±0,07**	52,22±0,28**
КП+НЛШ, 0,2 мл/кг	7,75±0,05**	57,59±0,23**
КП+корвітин, 42мг/кг	7,09±0,05***	56,39±0,26**

Примітки: тут і в наступних таблицях: 1.* – вірогідні зміни між інтактними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$);
2. ** – вірогідні зміни між ураженими та лікованими тваринами ($p \leq 0,05$).

Досліджуваний екстракт з листя шовковиці викликав достовірне зниження даного показника в сироватці крові уже через 2 доби від початку експерименту і становив 117 %, порівняно з 203 % в уражених щурів, хоча рівня норми в цей період він ще не досяг. Очевидно, це пов'язано з недовготривалим введенням коригуючого чинника і невеликим терміном дослідження медикаментозного гепатиту. Аналогічна тенденція до зниження вмісту ТБК-АП у сироватці крові тварин після парацетамолової інтоксикації спостерігається при введенні в організм препарату порівняння корвітину (118 %, порівняно з 203 % в уражених). Результати досліджень цих показників були практично на одному рівні при використанні обох коригуючих чинників. Застосування настойки з листя шовковиці викликало нормалізацію вмісту ТБК-АП.

На 3 добу розвитку парацетамолового гепатиту у печінці щурів вміст ТБК-АП збільшився у 1,7 раза. Після введення тваринам густого екстракту та настойки з листя шовковиці спостерігалось достовірне його зниження уже на третю добу від початку експерименту. Аналогічна тенденція до зменшення вмісту продуктів ліпопероксидації характерна і після введення в уражений організм корвітину. Як видно з таблиці 2, всі коригуючі чинники проявили позитивний вплив на процеси ПОЛ, причому застосування досліджуваного екстракту виявилось більш ефективним.

Значна кількість продуктів вільнорадикального окиснення, що нагромаджуються за умов парацетамолового гепатиту, свідчить про деструкцію клітинних мембран гепатоцитів. Це підтверджується підвищенням у сироватці крові активності амінотрансфераз. Зокрема, відмічено зростання активності АлАТ та АсАТ в 2 та 1,4 раза відповідно на 3 добу дослідження відносно інтактного контролю (ІК) (табл. 2).

Використаний нами екстракт з листя шовковиці чорної знизив активність амінотрансфераз у сироватці крові. Через 2 доби активність АлАТ знизилась на 44 % відносно рівня уражених тварин. Активність АсАТ зменшилась на 21 % порівняно з ураженими щурами на 3 добу експерименту. Аналогічна тенденція до зниження активності ензимів в уражених тварин спостерігалась після застосування настойки з листя шовковиці та корвітину, ефективність якого була така ж, як і в екстракту шовковиці. Настойка проявила дещо менший вплив на зниження активності ензимів.

Аналогічна тенденція до підвищення спостерігалась після ураження парацетамолом і для лужної

фосфатази (ЛФ): її активність на 3 добу перевищувала в 1,9 раза у сироватці крові таку в інтактних тварин (табл. 3).

Ефективний вплив проявив екстракт на активність лужної фосфатази в сироватці крові піддослідних тварин.

Таблиця 2. Активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів, уражених парацетамолом, після введення густого екстракту, настойки з листя шовковиці чорної та корвітину (M±m; n=8), 3 доба

Група тварин	АлАТ, мкмоль/(л год)	АсАТ, мкмоль/(л год)
ІК	0,21±0,02	0,22±0,01
КП	0,43±0,03*	0,29±0,02*
КП+ГЕЛШ, 150 мг/кг	0,25±0,02**	0,23±0,02
КП+НЛШ, 0,2 мл/кг	0,28±0,02**	0,24±0,01
КП+корвітин, 42мг/кг	0,25±0,02**	0,24±0,01

Таблиця 3. Активність лужної фосфатази в сироватці крові та печінці щурів, уражених парацетамолом, після введення густого екстракту, настойки з листя шовковиці чорної та корвітину (M±m; n=8), 3 доба

Група тварин	ЛФ, ммоль/(л год) сироватка крові	ЛФ, ммоль/(кг год) печінка
ІК	3,24±0,10	4,44±0,08
КП	6,11±0,12*	3,07±0,10*
КП+ГЕЛШ, 150 мг/кг	3,88±0,11**	4,13±0,09**
КП+НЛШ, 0,2 мл/кг	4,11±0,10**	4,01±0,05**
КП+корвітин, 42мг/кг	3,96±0,08**	4,17±0,08**

Після ураження парацетамолом активність ЛФ у печінці щурів на 3-тю добу знизилась на 31 %. Це підтверджує гепатотропність даного токсиканта та факт розвитку медикаментозного гепатиту після потрапляння парацетамолу в організм.

Введення густого екстракту в уражений організм викликало підвищення активності ЛФ у печінці. Корвітин проявив аналогічну тенденцію до нормалізації даного показника і практично активність ЛФ в даній групі тварин знаходилась в межах 90 % від рівня норми. НЛШ також позитивно вплинула на активність лужної фосфатази, проте вона виявилася менш ефективною, ніж досліджуваний нами екстракт та препарат порівняння корвітин.

Проведені дослідження дозволили виявити позитивний вплив густого екстракту та настойки з листя шовковиці чорної на проникність плазматичних мембран гепатоцитів в організмі тварин за умов ураження їх парацетамолом, що підтверджується нормалізацією активності таких мембранозалежних ферментів як АлАТ, АсАТ та ЛФ. Це свідчить про відновлення структури гепатоцитів, що може вказувати на мембранопротекторні властивості БАР даної рослини.

З метою підтвердження гепатопротекторних властивостей досліджуваних лікарських субстанцій ми вивчали жовчовидільну функцію печінки. Як препарат порівняння використовували алохол (препарат вітчизняного виробництва, який проявляє жовчогінну активність). Алохол вводили в дозі 80 мг/кг маси тіла тварини. Результати дослідження об'єму та швидкості секреції жовчі наведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Показники жовчовидільної та жовчоутворювальної функцій печінки тварин, уражених парацетамолом, та після корекції екстрактом, настойкою з листя шовковиці та алохолом (M±m; n=8)

Показник	ІК	КП	КП+ГЕЛШ, 150 мг/кг	КП+НЛШ, 0,2 мл/кг	КП+алохол, 80 мг/кг
Об'єм жовчі, мл/100 г	0,81±0,02	0,48±0,01*	0,76±0,02**	0,70±0,02**	0,80±0,02**
Швидкість секреції жовчі, мг/хв./100 г	4,23±0,07	2,57±0,08*	4,03±0,05**	3,92±0,08**	4,26±0,07**
Холестерол у жовчі, мг/л	157,81±1,75	73,64±1,03*	146,75±1,61**	122,37±1,10**	150,33±1,19**
Жовчні кислоти, г/л	0,16±0,01	0,13±0,01*	0,16±0,01**	0,15±0,01	0,16±0,01**

Після ураження парацетамолом такі показники як швидкість секреції та об'єм жовчі у тварин з патологією вірогідно знижувались ($p < 0,05$). На 3 добу від початку ураження об'єм жовчі зменшився в 1,7 раза, швидкість секреції жовчі – в 1,6 раза, що може вказувати на порушення процесів утворення жовчі, пов'язаних з цитолітичним синдромом у печінці в умовах парацетамолового отруєння.

Відомо, що холестерол є попередником жовчних кислот (ЖК) – фізіологічних регуляторів зовніш-

ньосекреторної функції печінки. Порушення обміну холестеролу і утворення ЖК, поряд із зниженням транспортної здатності мембран гепатоцитів, вважають важливими причинами порушення процесів жовчоутворення та жовчовиділення [1].

Нами досліджено вміст холестеролу та жовчних кислот у жовчі щурів, уражених парацетамолом. Як видно із даних таблиці 4, введення густого екстракту та настойки шовковиці піддослідним тваринам сприяло покращенню процесів жовчоутворення, та жовчовиділення відносно уражених щурів. Алохол проявив більш ефективний вплив на процеси жовчовиділення у щурів.

Висновки. 1. Використання екстракту та настойки з листя шовковиці чорної позитивно вплинуло на проникність мембран гепатоцитів в організмі тварин за умов парацетамолового ураження, що підтверджується нормалізацією активності амінотрансфераз. Отримані результати свідчать про мембранопротекторні властивості досліджуваних фармакологічних препаратів.

2. Застосування екстракту та настойки шовковиці приводить до відновлення процесів жовчовиділення та жовчоутворення в ураженому парацетамолом організмі тварин, що підтверджує гепатопротекторні властивості цих препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биоэнергетика клетки. Химия патологических процес сов : учебное пособие / Д. И. Кузьменко, Т. В. Жаворонок, И. П. Мамонтова [та ін.]; [под ред. В. Ю. Сереброва и Г. А. Сухановой]. – Томск : Сибирский государственный медицинский университет, 2008. – 180 с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

3. Вивчення гепатопротекторної активності флавонів, флавонолів і флаванонів на моделі гострого ураження печінки тетрахлорметаном / С. В. Місюрьова, І. А. Зупанець, І. О. Журавель [та ін.] // Вісн. фармації. – 2004. – № 3. – С. 66–71.

4. Вивчення мембраностабілізувальної активності рослинного лікарського засобу / Л. І. Шульга, О. А. Щербак, Л. М. Малоштан[та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3(19). – С. 99–101.

5. Вороніна Л. М. Вивчення гепатопротекторної активності екстракту, отриманого з гички буряка звичайного / Л. М. Вороніна, І. В. Сенюк, К. В. Стрільченко // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 4 – С. 92–95.

6. Доркина Е. Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е. Г. Доркина // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 41–44.

7. Ефективність фітозасобів у комплексі медичної реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С, сполучений із хронічним некалькульозним холециститом / В. М. Фролов, Т. П. Гарник, Я. А. Соцька [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – № 1. – С. 34–42.

8. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая [и др.] ; [под ред. В. В. Меньшикова].– М.: Медицина, 1987. – С. 122, 179–180.

9. Морозов С. Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 25.

10. Патент UA 53804 A МПК G 09B 23/28. Спосіб попередження гепатотоксичної дії парацетамолу / К. А. Посохова, А. С. Вольська, О. М. Олещук, І. А. Демчук. – № 201000742 ; заявлено 26.01.2010 ; опубл. 25.10.2010, Бюл. «Промислова власність» № 20. – 4 с.

11. Рыжкина А. Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии / А.В. Рыжкина, И.Г. Ситников и др. // Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль, 2004. – 2 с.

12. Стефанов А. В. Доклинические испытания лекарственных средств. Методические рекомендации : под. ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. –568 с.

13. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Трач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.

14. Andrade R. Drug-induced liver injures analisis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period / R. Andrade, M. Lucena, M. C. Fernandes // Gastroenterology. – 2005. – Vol.129. – P. 512–521.

15. Arulkumaran K. S. G. Cassia roxburghil seeds protect liver against toxic effects of ethanol and carbontetrachloride in rats / K. S. G. Arulkumaran, A. Rajasekaran, R. Ramasamy // Int. J. Pharm. Tech. Res. – 2007. – Vol. 1(2). – P. 246–273.

16. Drug induced hepatitis. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune / N. Kaplowitz, M. Diel, N. Hayashi [et al.] // Dordrecht. Springer. – 2007. – P. 32–42.

17. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin / S. J. Polyak, C. Morishima, V. Lohmann [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci .U S A. – 2010. – Vol. 107, № 13 – P. 95–99.

Larrey D. Drug – induced liver disease / D. Larrey // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 77–88.

RESEARCH OF THE BLACK MULBERRY LEAVES HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES ON THE MODEL OF PARACETAMOL HEPATITIS

©I. I. Herasymets

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky MPH of Ukraine»

SUMMARY. The state of the antioxidant system in rats with paracetamol hepatitis and its correction by the black mulberry leaves preparations was investigated. Their pronounced hepatoprotective, antioxidant and membrane properties were proved, as well as the recovery of the biliary excretion process in the animal organism affected with paracetamol after application of the extract and tincture of black mulberry leaves.

KEY WORDS: paracetamol hepatitis, black mulberry, thick extract, tincture, hepatoprotective effect.

Отримано 29.09.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження****, погляд на проблему*
УДК 541.49;615.015:615.05;616.24;616-0.01.17.0.01.08

ЗМІНИ ВІДНОСНОГО ОБ'ЄМУ ПОШКОДЖЕНИХ ДІЛЯНОК ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ ПРОТЯГОМ МІСЯЦЯ ПІСЛЯ ЛОКАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ ШКІРИ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇ КОЛОЇДНИМИ ГІПЕРОСМОЛЯРНИМИ РОЗЧИНАМИ

©І. В. Гунас, О. І. Макарова, А. О. Очеретнюк, С. В. Прокопенко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. У експериментальному дослідженні наведені результати стереометричних змін в легенях щурів після опіку шкіри та при корекції інфузійними розчинами лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 % у порівнянні з 0,9 % розчином NaCl. Доведено, що максимальний рівень пошкодження легеневої тканини після опіку шкіри III-а ступеня площею 21–23 % поверхні тіла, на фоні введення протягом перших семи діб 0,9 % розчину NaCl у дозі 10 мл/кг, спостерігається через сім діб від початку експерименту (відносний об'єм пошкоджених ділянок легень дорівнює 0,847 см^3/см^3). Введення щурам після опікової травми шкіри протягом перших семи діб розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % у дозі 10 мл/кг достовірно зменшує відносний об'єм пошкоджених ділянок легень від першої (0,370–0,379 см^3/см^3 порівняно з 0,519 см^3/см^3 при введенні 0,9 % розчину NaCl) до тридцятої (0,232–0,235 см^3/см^3 порівняно з 0,399 см^3/см^3 при введенні 0,9 % розчину NaCl) доби експерименту. Достовірних відмінностей відносного об'єму пошкоджених ділянок легень між групами інтактних тварин, яким протягом перших семи діб експерименту вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом, HAES-LX-5 % або 0,9 % розчин NaCl, не встановлено (відносний об'єм пошкоджених ділянок легень коливався протягом експерименту від 0,065 до 0,111 см^3/см^3).
КЛЮЧОВІ СЛОВА: об'ємна щільність пошкоджених ділянок легень, щури, опік шкіри, інфузійна терапія.

Вступ. Реакція організму на термічне пошкодження шкіри супроводжується вираженими проявами стресу й запалення, які є неспецифічними адаптаційними процесами і мають очевидне відношення до розуміння патогенетичних змін в організмі у відповідь на опікову травму [3]. Серед багаточисельних вісцеральних проявів термічної травми патологія легень займає одне із провідних місць за частотою виникнення, відзначається тяжким клінічним перебігом та, в багатьох випадках, має несприятливе прогностичне значення. В середньому, патологічні зміни в легенях спостерігаються у 40 % хворих з опіками шкіри. Відомі численні дослідження, присвячені відповіді різних органів, в тому числі легень, на опікові пошкодження шкіри [1, 6].

Незважаючи на інтенсивні пошуки патологів, досі не існує загальноприйнятої точки зору щодо механізмів змін в організмі у різні періоди розвитку опікової хвороби, а критерії адаптації органів і систем до дії опікової травми практично не розроблені. Тому саме комплекс гістоморфологічних і мікроморфометричних досліджень можуть довести на клітинному рівні механізм ушкодження легень при опіковому шоку та спроможність корекції структури легень методами інфузійної терапії.

Метою нашої роботи було дослідити зміни відносного об'єму пошкоджених ділянок в легенях щурів впродовж місяця після локальної гіпертермії шкіри при корекції в перші сім діб експерименту інфузійними розчинами лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %, порівняно з 0,9 % розчином NaCl.

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження дії інфузійних препаратів: 0,9 % розчину NaCl, референс-препарату лактопротеїну з сорбітолом та досліджуваного препарату HAES-LX-5 % на інтактних щурів і тварин з опіком шкіри III-а ступеня площею 21–23 % були виконані на 288 білих щурах-самцях масою 170–180 г, які було отримано із віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України. Всіх щурів утримували в умовах віварію НДЦ Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні, при вільному доступі до води та їжі у вигляді збалансованого комбікорму за встановленими нормами. Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються» (Страсбург, 1985); положеннями «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» та методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України про «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (Київ, 2001). Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались правил гуманного ставлення до експериментальних тварин та затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету (протокол № 1 від 14.01.2010 р.).

Дослідження проводили в лабораторії кафедри фармакології ВНМУ, сертифікованої ДФЦ МОЗУ (посвідчення №000679 від 11.01.2008 р.) та на базі Науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Тварини були поділені на шість груп по 48 щурів у кожній: I – щури без термічної травми із встановленим катетером у стегновій вені, яким проводилась внутрішньовенна інфузія протягом 5–6 хв у дозі 10 мл/кг у нижню порожнисту вену розчинами: 0,9 % розчином NaCl, II – розчином лактопротеїну з сорбітолом, III – розчином HAES-LX-5 %; IV – щури з опіком та встановленим катетером у стегновій вені, яким проводилась окрема внутрішньовенна інфузія протягом 5–6 хв у дозі 10 мл/кг у нижню порожнисту вену розчинами: 0,9 % розчином NaCl; V – розчином лактопротеїну з сорбітолом; VI – розчином HAES-LX-5 %.

Опіковий шок викликали шляхом прикладання чотирьох мідних пластинок на попередньо депільовану шкіру (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом 6 хв у воді з постійною температурою 100 °С [11]. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складає 21–23 % при експозиції 10 с, що є достатнім для сформовування опіку III-а ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня тяжкості [2].

Інфузію проводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного ведення речовин. Перше введення здійснювали через одну годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували раз на добу. Гоління тварин, нанесення опіків, катетеризацію магістральних судин та декапітацію тварин (через 1, 3, 7, 14, 21 та 30 діб після опіку шкіри) здійснювали в умовах пропофолового наркозу 60 мг/кг в/в. Для гістологічного дослідження легень зразки органа фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, а потім матеріал промивали, зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації, проводили крізь хлороформ та заливали у парапласт. Гістологічні зрізи товщиною 4–5 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином та заливали в канадський бальзам.

Стереологічний аналіз тканини легень проводили на демонстраційному екрані мікроскопа Laborlux S (Leitz) при збільшенні 40/1,25х10 за допомогою сітки Вейбеля. Він включав в себе визначення об'ємної щільності (відносного об'єму, $см^3/см^3$) пошкоджених ділянок легень за формулою: $V_{vi} = P_i / P_T$, де P_i – сукупне число тестових точок, що припадають на структури«і»; P_T – число тестових точок.

З шматочка легеневої тканини кожної тварини методом випадкового відбору відбирали по п'ять гістологічних зрізів, на кожному з яких визначали стереологічні параметри в 30 полях зору.

Статистична обробка отриманих результатів проведена в пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) з використанням параметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною ознакою, що вивчається, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за критерієм Стьюдента.

Результати й обговорення. Динаміка змін відносного об'єму пошкоджених ділянок в легенях інтактних щурів після введення в перші сім діб експерименту 0,9 % розчину NaCl або інфузійних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %, і щурів після опіку шкіри та аналогічного введення наведених розчинів представлена в таблиці 1.

Між групами інтактних тварин, яким протягом перших семи діб експерименту вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом, HAES-LX-5 % або 0,9 % розчин NaCl, не встановлено достовірних відмінностей відносного об'єму пошкоджених ділянок легень – даний показник коливався протягом експерименту від 0,065 до 0,111 $см^3/см^3$ ($p>0,05$). Також від першої до тридцятої доби експерименту відносний об'єм пошкоджених ділянок легень був достовірно меншим ($p>0,001$) в усіх групах інтактних тварин, яким протягом перших семи діб вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом, HAES-LX-5 % або 0,9 % розчин NaCl, ніж в аналогічних групах після опіку шкіри.

Через добу після опіку шкіри відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно, відповідно на 36,9 та 40,2 %, більшим ($p>0,01$), ніж у групах тварин, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Між групами тварин, яким після опіку шкіри вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %, достовірних відмінностей величини даного показника не встановлено ($p>0,05$).

Через три доби після опіку шкіри відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно, відповідно на 34,3 та 30,4 %, більшим ($p>0,01$), ніж у групах тварин яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Між групами тварин, яким після опіку шкіри вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %, достовірних відмінностей величини даного показника не встановлено ($p>0,05$). В даний термін спостереження відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl був достовірно на 20,6 %, більшим ($p>0,01$), а у групі щурів, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % – відповідно на 22,9 та 29,7 % більшим ($p>0,05$), ніж в аналогічних групах тварин через добу після опіку шкіри.

Таблиця 1. Динаміка змін відносного об'єму пошкоджених ділянок легень після опіку шкіри та корекції його наслідків колоїдними гіперосмолярними розчинами

Групи	1 день		3 день		7 день		14 день		21 день		30 день	
	M±m	σ	M±m	σ	M±m	σ	M±m	σ	M±m	σ	M±m	σ
Група #1 (Опік + ФР)	0,519± 0,029	0,162	0,626± 0,024**	0,135	0,847± 0,019***	0,109	0,723± 0,045**	0,251	0,525± 0,056**	0,306	0,399± 0,057*	0,312
Група #2 (Опік + ЛС)	0,379± 0,031	0,171	0,466± 0,040*	0,222	0,691± 0,026***	0,146	0,505± 0,057**	0,313	0,311± 0,050**	0,277	0,235± 0,052*	0,286
Група #3 (Опік + HS)	0,370± 0,032	0,176	0,480± 0,036*	0,198	0,676± 0,048**	0,246	0,511± 0,042**	0,232	0,322± 0,057**	0,317	0,232± 0,060*	0,330
Група #4 (ФР)	0,079± 0,014	0,080	0,100± 0,020	0,110	0,100± 0,013	0,072	0,095± 0,040	0,219	0,073± 0,034	0,186	0,074± 0,027	0,151
Група #5 (ЛС)	0,071± 0,014	0,080	0,111± 0,016	0,091	0,090± 0,015	0,086	0,096± 0,030	0,165	0,089± 0,020	0,113	0,096± 0,027	0,148
Група #6 (HS)	0,085± 0,025	0,141	0,111± 0,020	0,113	0,107± 0,012	0,069	0,097± 0,016	0,091	0,077± 0,035	0,194	0,065± 0,020	0,109
$p_{\#1-\#2}$	<0,01		<0,01		<0,001		<0,01		<0,01		<0,05	
$p_{\#1-\#3}$	<0,01		<0,01		<0,01		<0,01		<0,05		<0,05	
$p_{\#1-\#4}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
$p_{\#1-\#5}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
$p_{\#1-\#6}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	
$p_{\#2-\#3}$	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
$p_{\#2-\#4}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,01	
$p_{\#2-\#5}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,05	
$p_{\#2-\#6}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,01	
$p_{\#3-\#4}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,05	
$p_{\#3-\#5}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,05	
$p_{\#3-\#6}$	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,05	
$p_{\#4-\#5}$	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
$p_{\#4-\#6}$	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
$p_{\#5-\#6}$	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Примітка: 1. ФР – 0,9 % розчин NaCl; 2. ЛС – розчин лактопротеїну з сорбітолом; 3. HS – розчин HAES-LX-5 %; 4. M±m – середня вибірки ± похибка середньої; 5. σ – стандартне відхилення; 6. *, ** та *** – статистично значущі відмінності (* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$) у кожній групі відповідно до даних, що одержані у попередній термін дослідження.

Через сім діб після опіку шкіри відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно, відповідно на 22,6 та 25,3 %, більшим ($p>0,01–0,001$), ніж у групах тварин, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Між групами тварин, яким після опіку шкіри вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % достовірних відмінностей величини даного показника не встановлено ($p>0,05$). В даний термін спостереження відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів яким вводили 0,9 % розчин NaCl був достовірно на 35,3 %, більшим ($p>0,001$), а у групі щурів, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % – відповідно на 48,3 та 40,8 % більшим ($p>0,01–0,001$), ніж в аналогічних групах тварин через три доби після опіку шкіри.

Через чотирнадцять діб після опіку шкіри відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно, відповідно на 43,1 та 41,5 %, більшим ($p>0,01$), ніж у групах тварин, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Між групами тварин, яким після опіку шкіри вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % достовірних відмінностей величини даного показника не встановлено ($p>0,05$). В цей термін спостереження відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно на 17,2 %, меншим ($p>0,01$), а у групі щурів, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % – відповідно на 36,8 та 32,3 % меншим ($p>0,01$), ніж в аналогічних групах тварин через сім діб після опіку шкіри.

Через двадцять одну добу після опіку шкіри відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був

достовірно, відповідно на 68,8 та 63,0 %, більшим (p>0,05–0,01), ніж у групах тварин, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Між групами тварин, яким після опіку шкіри вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %, достовірних відмінностей величини даного показника не встановлено (p>0,05). В даний термін спостереження відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно на 37,7 %, меншим (p>0,01), а у групі щурів, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % – відповідно на 62,4 та 58,7 % меншим (p>0,01), ніж в аналогічних групах тварин через чотирнадцять діб після опіку шкіри.

Через тридцять діб після опіку шкіри відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно, відповідно на 69,8 та 71,9 %, більшим (p>0,05), ніж у групах тварин, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Між групами тварин, яким після опіку шкіри вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % достовірних відмінностей величини даного показника не встановлено (p>0,05). В даний термін спостереження відносний об'єм пошкоджених ділянок легень в групі щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, був достовірно на 31,5 %, меншим (p>0,05), а у групі щурів, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % – відповідно на 32,3 та 38,8 % меншим (p>0,05), ніж в аналогічних групах тварин через двадцять одну добу після опіку шкіри.

В усіх групах після опіку шкіри відносний об'єм пошкоджених ділянок легень був достовірно більшим у щурів, яким вводили 0,9 % розчин NaCl (максимальний рівень пошкодження спостерігається через сім діб від початку експерименту). Введення щурам після опіку шкіри розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % достовірно зменшує відносний об'єм пошкоджених ділянок легень від першої до тридцятої доби експерименту (найбільш виражено від двадцять першої до тридцятої доби). При цьому, між групами тварин, яким після опіку вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % достовірних відмінностей відносного об'єму пошкоджених ділянок легень не встановлено. Також протягом усього експерименту не встановлено достовірних відмінностей відносного об'єму пошкоджених ділянок легень між групами інтактних тварин, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом, HAES-LX-5 % або 0,9 % розчин NaCl.

Необхідно зазначити, що встановлені нами мікроморфометричні зміни в легенях експериментальних тварин після опіку шкіри та корекції колоїдними гіперосмолярними розчинами збігаються з рівнем пошкодження легеневої тканини, що був встановлений при гістологічних дослідженнях легень [4, 5, 7–10].

Висновки. 1. Від першої до тридцятої доби експерименту не встановлено достовірних відмінностей відносного об'єму пошкоджених ділянок легень між групами інтактних тварин, яким вводили розчини лактопротеїну з сорбітолом, HAES-LX-5 % або 0,9 % NaCl. В даних групах тварин протягом усього експерименту відносний об'єм пошкоджених ділянок легень був достовірно меншим, ніж в аналогічних групах після опіку шкіри.

2. Максимальний рівень пошкодження легеневої тканини після опіку шкіри, на фоні введення розчинів лактопротеїну з сорбітолом, HAES-LX-5 % або 0,9 % розчин NaCl, спостерігається через сім діб від початку експерименту. При цьому протягом усього експерименту відносний об'єм пошкоджених ділянок легень був достовірно більшим у групі тварин, яким перші сім діб вводили 0,9 % розчин NaCl, ніж у групах щурів, які отримували розчини лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 %. Найбільш виражений коригуючий ефект розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5 % спостерігається у проміжку від двадцять першої до тридцятої доби експерименту.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати, можуть бути в подальшому використані при проведенні наукових досліджень для розкриття механізмів патологічних змін в легенях при опіковій хворобі та розробці нових лікувальних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гунас І. В. Морфологічні прояви пошкоджень та компенсаторно-пристосувальних реакцій в легенях та печінці щурів у відповідь на наслідки локальної гіпер- та гіпотермії шкіри / І. В. Гунас, Ю. Й. Рудий, Г. В. Даценко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип. 4. – С. 73–75.

2. Гусак В. К. Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии / В. К. Гусак, В. П. Шано, Ю. В. Заяц // Український медичний часопис. – 2002. – Т. 9 (10), №5 (31). – С. 84–87.

3. Клименко М. О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М. О. Клименко, Л. Г. Нетюхайло. – Полтава, 2009. – 118 с.

4. Макарова О. І. Гістологічна картина змін в легенях щурів на 14, 21 і 30 добу після термічного опіку шкіри / О. І. Макарова // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 22. – С. 73–79.

5. Макарова О. І. Динамічні особливості гістологічних змін в легенях щурів у віддалений період після термічного опіку шкіри за умов його корекції інфузійним розчи-

ном HAES-LX-5% / О. І. Макарова // Актуальні питання транспортної медицини. – 2014. – № 2.

6. Опікова травма та її наслідки / Козинець Г. П., Слесаренко С. В., Сорокіна О. Ю. [та ін.]. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 20–26.

7. Очеретнюк А. О. Гістологічні зміни в легенях щурів протягом 7 діб після опіку шкіри III-а ступеня, площею 21–23 % поверхні тіла та їх корекція ізотонічним розчином / А. О. Очеретнюк // Вісник морфології. – 2012. – № 2 (18). – С. 237–241.

8. Очеретнюк А. О. Динаміка корекції гістологічних змін в легенях щурів при застосуванні інфузійних розчинів – HAES-LX 5% та лактопротеїну з сорбітолом в умовах опікової хвороби / А. О. Очеретнюк, О. О. Яковлева, О. В. Паламарчук // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4 – С. 426–428.

9. Очеретнюк А.О. Корекція гістологічних змін в легенях щурів при застосуванні нового інфузійного HAES-LX 5% в умовах експериментального опікового шоку / І. В. Гунас, О. О. Яковлєва, А. О. Очеретнюк // Світ медицини та біології. – 2012. – № 4. – С. 73–76.

10. Очеретнюк А. О. Морфологічні зміни в легенях щурів у перші 7 діб після локальної гіпертермії шкіри при корекції розчином лактопротеїну з сорбітолом у порівнянні з фізрозчином / А. О. Очеретнюк // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 19. – С. 40–45.

11. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.

CHANGE OF RELATIVE VOLUME IN DAMAGED AREAS OF LUNG IN RATS WITHIN ONE MONTH AFTER LOCAL HYPERTHERMIA OF SKIN AND WITH CORRECTION OF COLLOID HYPEROSMOLAR SOLUTION

©I. V. Hunas, O. I. Makarova, A. O. Ocheretnyuk, S. V. Prokopenko

Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. In the experimental study we presents the results of stereometric changes in the lungs of rats after burning skin and the correction of infusion solutions by lactoproteinum with sorbitol and HAES-LX-5 % compared with 0.9 % solution of NaCl. It is proved that the maximum level of damage lung tissue after skin burns with third-degree an area 21–23 % of body surface on the background input during the first seven days of 0.9 % NaCl solution at a dose of 10 ml/kg, observed after seven days from the beginning of the experiment (relative amount of damaged areas of the lungs is 0.847 cm^3/cm^3). Entering rats after burn injury of the skin during the first seven days lactoproteinum solutions of sorbitol or HAES-LX-5 % at a dose of 10 ml / kg significantly reduces the relative amount of damaged areas of the lungs first (0.370–0.379 cm^3/cm^3 compared with 0.519 cm^3/cm^3 when injected 0.9 % solution of NaCl) to thirty (0.232–0.235 cm^3/cm^3 compared to 0.399 cm^3/cm^3 when injected 0.9 % solution of NaCl) days of the experiment. No significant differences in the relative amount of damaged areas of the lungs between groups of intact animals, which during the first seven days of the experiment were injected with sorbitol solutions lactoproteinum, HAES-LX-5 % or 0.9 % solution of NaCl, is not established (relative amount of damaged areas of the lungs during the experiment ranged from 0.065 to 0.111 cm^3/cm^3).

KEY WORDS: volumetric density of the damaged areas of the lungs, rats, skin burns, infusion therapy.

Отримано 05.11.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*
УДК: 616.314-089.87-06:616.716.85-092]-092.9

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ МОДЕЛЮВАННЯ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ У ЩУРІВ

©А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко

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

РЕЗЮМЕ: Запропоновано новий спосіб моделювання постекстракційного альвеоліту в білих щурів. Проведена оцінка клінічних та морфологічних змін тканин лунки видаленого зуба дослідних тварин. Отримані результати дозволяють рекомендувати дану модель експериментального постекстракційного альвеоліту для доклінічних досліджень перебігу та корекції запального процесу, який виникає як ускладнення після екстракції зуба.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: постекстракційний альвеоліт, лунка зуба, екстракція зуба, щури.

Вступ. Успіхи в дослідженні патогенезу постекстракційного альвеоліту та розробці нових і ефективних методів його корекції в значній мірі залежать від створення адекватної та простої експериментальної моделі цього ускладнення, максимально наближеної до людської. З огляду на подальше вивчення патогенетичних особливостей перебігу експериментального постекстракційного альвеоліту важлива вимога до моделі полягає в тому, щоб вона відтворювала не тільки місцеві розлади у вогнищі запалення, але й була придатна для дослідження порушень на системному рівні, зокрема оксидаційних, імунних та цитокінових реакцій, від яких у великій мірі залежить як характер перебігу його, так і наслідки [11].

Мета дослідження. Створити модель експериментального постекстракційного альвеоліту та оцінити клінічні і патоморфологічні зміни тканин лунки видаленого зуба, які виникають внаслідок розвитку запального процесу.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти проведено на 124 нелінійних білих щурах масою 0,15–0,20 кг. Відібрані для дослідження тварини утримувалися в умовах віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм і вимог GLP. У день експерименту тварин утримували в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, оперативні втручання проводили в ранкові години із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006).

Результати й обговорення. Моделювання альвеолітів у щурів є досить складним завданням. Це пов'язано із особливістю анатомії їхньої нижньої щелепи та зубів, наявністю значного антимікробного захисту в ротовій порожнині, специфікою імунітету тварин. Роздвоєна нижня щелепа експериментальної тварини під час видалення зуба сильно рухома, тому без проведення додаткової фіксації майже неможливо провести екстракцію зуба без травматичного ушкодження навколишніх тканин. Корені зубів тонкі та щільно прикріплені до кістки, тому можуть зламуватися [5]. Відомий спосіб моделювання постекстракційного альвеоліту у лабораторних тварин (щурів) проводився шляхом видалення зуба та інфікування комірки після попередньої сенсибілізації тварин [6]. Даний спосіб моделювання здійснювали з виконанням попередньої мікробної сенсибілізації тварини шляхом введення на рівні коренів першого моляра нижньої щелепи під окістя культури золотистого стафілокока та A. actinomycetemcomitans у дозі 2 КУО. Зуб видаляли на тій стороні, де тиждень тому проводилася сенсибілізація, після отримання сухої кісткової поверхні у комірці щойно видаленого зуба. Після того повторно вводили культури золотистого стафілокока та A. actinomycetemcomitans у дозі 4 КУО.

Недолік даного способу полягає в тому, що потрібно за тиждень до видалення зуба проводити попередню мікробну сенсибілізацію тварин, що збільшує терміни моделювання даної патології. Крім того, до недоліків також слід віднести вибір зубів, які підлягають видаленню (молярів нижньої щелепи). У зв'язку із анатомічними особливостями будови зубо-щелепної системи у білих щурів, видалення цих зубів проводити досить складно і травматично.

Завданням нашої корисної моделі було створення простого, а головне, швидкого методу моделювання та умов виникнення постекстракційного альвеоліту у лабораторних тварин (щурів), який би відображав усі патогенетичні ланки перебігу даного запального процесу та був би максимально наближеним за клінічними та патогенетичними проявами до відповідного запального процесу у людини [4].

Поставлене завдання досягалося шляхом висушування лунки видаленого зуба і дотримуванням умови «суха комірка» для запобігання форму-

ванню в комірці кров'яного згустка, що, у свою чергу, створює кращі умови для її інфікування. Після цього в комірку щойно видаленого зуба вносилися патогенні мікроорганізми у дозі 4 КУО (Staphylococcus aureus та Streptococcus hemolytic) [8, 9].

В основу корисної моделі була поставлена мета удосконалення відомих методів моделювання постекстракційного альвеоліту шляхом внесення в лунку видаленого зуба суміші яєчного білка із патогенною мікрофлорою. За рахунок цього досягалося покращення відтворення альвеоліту не тільки на локальному, але й прослідковувались порушення на системному рівні. Цьому сприяли також ад'ювантні властивості яєчного білка.

Спосіб здійснювали наступним чином. Після тіопенталового знеболювання щура фіксували у станку, після чого, без дотримання правил асептики та антисептики, застосовуючи спеціальний інструментарій, проводили розхитування та екстракцію зуба на нижній щелепі (центрального різця). Всі рухи при проведені люксації і тракції проводили обережно для запобігання травматичному видаленню. Потім вносили нестерильним стоматологічним пінцетом у лунку видаленого зуба нестерильний марлевий тампон на 10–15 хвилин, досягаючи стану «сухої комірки». Отримавши суху поверхню кістки в лунці видаленого зуба проводили підокістну ін'єкцію 0,01 мл яєчного білка із культурами стрептокока (hemolytic) і стафілокока (aureus) у дозі 4 КУО. Тварина самостійно виходила із наркозу.

Ступінь тяжкості запального процесу в тканинах зубної комірки оцінювали за об'єктивним станом зубо-щелепної ділянки з допомогою клінічних та морфологічних методів діагностики. Починаючи з другого дня, макроскопічно визначався набряк слизової оболонки нижньої щелепи навколо комірки видаленого центрального різця. На третю добу комірка зуба мала сіруватий відтінок та гнійний ексудат. Висновок про відтворений патологічний процес у вигляді альвеоліту робили на 5 добу за показниками макро- і мікроскопічних змін.

Як було встановлено нашими попередніми дослідженнями, мікробна контамінація при цьому збігалася з такою у людей [2, 3, 10]. Яєчний білок – антиген, до якого у щурів висока чутливість, що вміщує 5 інгредієнтів: овоальбумін, овоглобулін, овомуцин, кональбумін, овомуксид, які мають токсичний вплив на організм. В ньому відсутні ліпіди, є тільки сліди незв'язаних вуглеводів і незначна кількість ферментів. У відповідь на введення даної суміші розвивається анафілактоїдне, тобто неспецифічне гіперергічне запалення. Попередньої сенсибілізації не проводилось. Реакція розвивалася на первинне введення білка курячого яйця. Яєчний білок є фактором ліберації медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну та ін.). Разом з тим, яєчний білок може залишатись у тканинах деякий час, тому з часом на нього може розвинутись специфічна реакція, яка ускладнить перебіг запального процесу і він набуде затяжного характеру [1, 7]. У цьому відношенні дана модель має переваги над іншими, оскільки відтворює більш тяжкий і складний процес, і включає як специфічні, так неспецифічні механізми. Все вищенаведене дозволило нам вважати за потрібне виконання своїх досліджень на щурах за власною розробленою моделлю для вивчення гіперреактивного запального процесу. Білого щура утримували у звичайних умовах віварію. Починаючи із 3-ої доби у піддослідної тварини спостерігали явища гострого запалення тканин зубної комірки видаленого різця у вигляді набряку, гіперемії, гнійного ексудату (рис. 1).

Рис. 1. Набряк слизової оболонки нижньої щелепи навколо комірки видаленого центрального різця, гнійний ексудат у лунці.

Зміни у м'яких тканинах стінки альвеоли (рис. 2) патогістологічно на 5 добу експерименту проявлялися підвищенням гідратації основної речовини, клітинною інфільтрацією фагоцитами, формуванням мікроабсцесів та абсцесів.

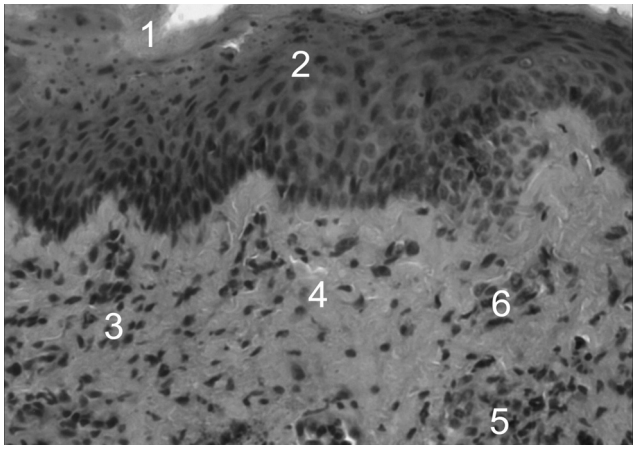


Рис. 2. Патологічно змінена тканина стінок альвеоли видаленого зуба (м'які тканини): 1 – епітеліальна пластинка, 2 – власна пластинка слизової оболонки, 3 – клітинна інфільтрація фагоцитами, 4 – гіпергідратація аморфної речовини, 5 – абсцес, 6 – мікроабсцес. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200.

У тканині періодонта, яка оточувала видалений зуб (рис. 3), спостерігалася клітинна інфільтрація фагоцитами з деструкцією країв періостальної пластинки, що особливо видно при порівнянні з контролем (рис. 4, 5).

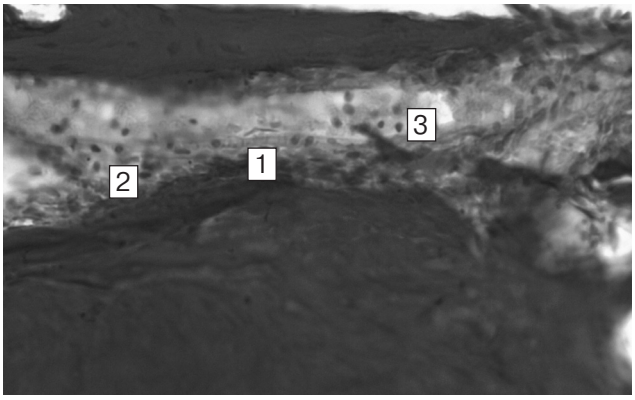


Рис. 3. Патологічно змінена тканина стінок альвеоли видаленого зуба (кістка): 1 – періостальна пластинка, 2 – клітинна інфільтрація фагоцитами, 3 – гіпергідратація аморфної речовини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200.

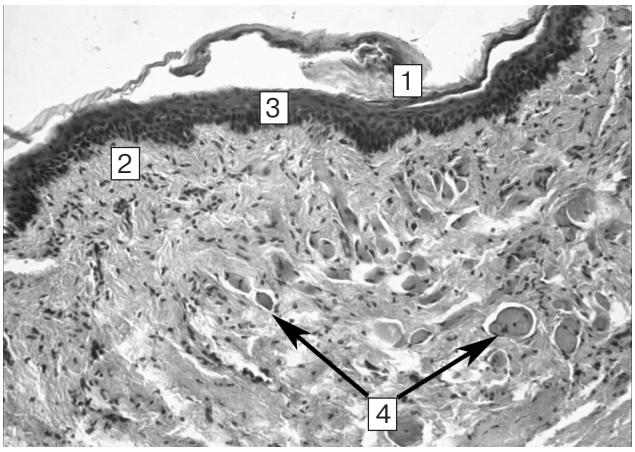


Рис. 4. Тканина стінок альвеоли контрольної тварини (м'які тканини): 1 – епітеліальна пластинка, 2 – власна пластинка слизової оболонки, 3 – базальний шар, 4 – гемокапіляри. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 100.

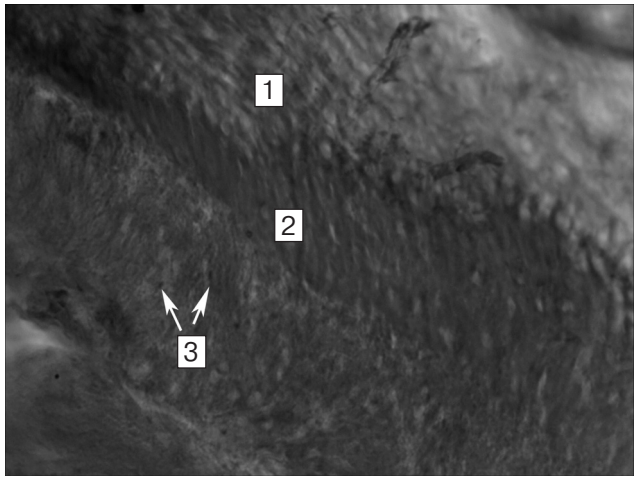


Рис. 5. Тканина стінок альвеоли контрольної тварини (кістка): 1 – періостальна пластинка, 2 – кісткові балки, 3 – остеоцити. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 100.

Наведені зміни засвідчили достатньо точне відтворення експериментального запального процесу.

Висновки: 1. Використання яєчного протеїну із сумішшю мікроорганізмів забезпечує створення простого та швидкого методу моделювання постекстракційного альвеоліту у щурів, який відображає основні патогенетичні ланки запального процесу та максимально наближений за клінічними проявами до запального процесу у людини.

2. Запропонований спосіб забезпечує високий рівень відтворення експериментальної моделі постекстракційного альвеоліту та її інформативності і може бути використаний в експериментальній патології.

Перспективи подальших досліджень. Отримана експериментальна модель може бути використана для оцінки порушень при постекстракційному альвеоліті та розробки нових методів їх корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гущин И. С. Патофизиология аллергии / И. С. Гущин // Российская ринология. – 2004. – № 1. – С. 6–22.

2. Демкович А. Є. Аналіз постекстракційних ускладнень в хірургічній стоматології / А. Є. Демкович // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 4 (56). – С. 84–85.

3. Демкович А. Є. Вплив мікрофлори порожнини рота і неспецифічних чинників місцевого захисту на розвиток постекстракційних альвеолітів / А. Є. Демкович, В. В. Щерба // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 1 (66). – С. 61–63.

4. Дмитриева А. А. Вірогідні причини, що сприяють виникненню альвеоліту у хворих на цукровий діабет 2 типу / А. А. Дмитриева // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 118–119.

5. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В. И. Лузин, Д. В. Ивченко, А. А. Панкратьев [и соавт.] // Український медичний альманах. – 2005. – № 2. – С. 162.

6. Пат. 61486 Україна. А 61 К 6/00. Спосіб моделювання альвеоліту нижньої щелепи у лабораторних тварин (щурів) / Гаврілов В. О.; Лузін В. І.; Гайдаш Д. І.; Копельян Є. В.; заявл. 29.11.10; опуб. 25.07.11, Бюл. №14.

7. Позняк Л. Ф. Прогностическое значение диспротеинемии, СРБ, ФСОЭ, фагоцитарной активности лейкоцитов и моноцитограммы у больных острыми одонтогенными воспалительными процессами челюстно-лицевой локализации / Л. Ф. Позняк // Актуальные вопросы стоматологии: тез. докл. респ. науч. конф. врачей-сто-

матол., посвящ. 50-летию Полтавск. стомат. инст. – Полтава, 1981. – С. 78–79.

8. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2004. – К. : ООО "Червона Рута-Туре". – 1062 с.

9. Тимофеев А. А. Выраженность микробной сенсибилизации у больных с альвеолитами / А. А. Тимофеев, В. А. Грохотов // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 84-86.

10. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. Т.1 / В. О. Маланчук, О. С. Воловар, І. Ю. Гарляускайте [та ін.]. – К. : ЛОГОС, 2011. – 672 с.

11. Laraki M. Alveolitis: review of the literature / M. Laraki, S. Chbicheb, W. El Wady // Odontostomatol. Trop. – 2012. – Vol. 35, № 139. – P. 19–25.

PATHOGENETIC BASIS POSTEXTRACTION ALVEOLITIS MODELING IN RATS

©A. Ye. Demkovych, Yu. I. Bondarenko

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Proposed a new method of modeling of postextraction alveolitis in rats. The evaluation of clinical and morphological changes of hole tissues of extracted tooth experimental animals. The obtained results allow us to recommend this model of experimental postextracion alveolitis for preclinical studies of treatment and correction of inflammation that occurs as a complication after tooth extraction.

KEY WORDS: postextraction alveolitis, hole tooth, tooth extraction, rats.

Отримано 29.09.2014

УДК 615.252:339.138(477)

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

©Ю. С. Забігайло

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

РЕЗЮМЕ. Наведені результати аналізу асортименту та цінової кон'юнктури лікарських засобів для лікування гіпотиреозу на фармацевтичному ринку України. Показано, що лідером серед країн-виробників препаратів левотироксину натрію для нашої країни є Німеччина. Було встановлено, що коефіцієнт доступності (Кд) лікарських засобів знаходиться в інтервалі від 0,989 до 0,998 для працюючих пацієнтів. При визначенні доступності ЛЗ для хворих із 2 та 3 групою інвалідності, Кд становив 0,987–0,998 та 0,983–0,997 відповідно. Проведене дослідження показало найдоступніші для споживача препарати для лікування гіпотиреозу. Таких препаратів із найвищими значеннями Кд: L-ТИРОКСИН-ФАРМАК® 25 мкг, 50 мкг та 100 мкг №50 (ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна), ЕУТИРОКС 75 мкг №100 (Мерк КГаА, Німеччина), L-ТИРОКСИН 125 мкг №100 (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина), БАГОТИРОКС 150 мкг № 50 (Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоз, левотироксин натрію, маркетинговий аналіз, цінова кон'юнктура, коефіцієнт доступності.

Вступ. Проблема йододефіциту, яка має глобальний характер в усьому світі, завдяки впровадженню заходів масової та групової профілактики майже вирішена в 130 країнах світу. Серед країн Європи лише в Україні та Росії профілактика йододефіциту залишається на низькому рівні [1]. У зв'язку з цим спостерігається значне збільшення частоти захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). За даними МОЗ України, за останні 5 років кількість захворювань ЩЗ у нашій країні збільшилась у 5 разів. Однією із найчастіших патологій ЩЗ є гіпотиреоз [2,3].

Сучасна соціально-економічна ситуація, що склалася у вітчизняній системі охорони здоров'я, зумовлює необхідність проведення фармакоекономічних досліджень з метою вибору найбільш оптимальних з позиції не тільки клінічної ефективності і безпечності, але і затрат методів фармакотерапії. Аналіз даних літератури свідчить, що на сьогоднішній день дослідження ринку препаратів для лікування захворювань щитоподібної залози в Україні не проводилось.

Мета дослідження: проаналізувати асортимент лікарських засобів (ЛЗ) для лікування гіпотиреозу на фармацевтичному ринку України, а також вивчити їх цінову кон'юнктуру.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили за допомогою маркетингового аналізу електронних і паперових джерел інформації. Об'єктами дослідження були: Протокол надання медичної допомоги хворим на гіпотиреоз, Державний формуляр лікарських засобів, Державний реєстр лікарських засобів України. Математичний аналіз отриманих результатів проводився за сприяння відділу системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Результати й обговорення. Проведені нами маркетингові дослідження показали, що на українському фармацевтичному ринку представлено 38 препаратів для лікування гіпотиреозу (рис. 1), які випускаються під 4 торговими назвами (табл. 1).

ЛЗ для лікування гіпотиреозу на український фармацевтичний ринок постачаються з 4 країн світу, серед яких лідером є Німеччина – 27 пропозицій (рис. 2). Аргентина посідає друге місце по імпорту препаратів левотироксину натрію в Україну – 6 лікарських засобів. На третьому місці серед

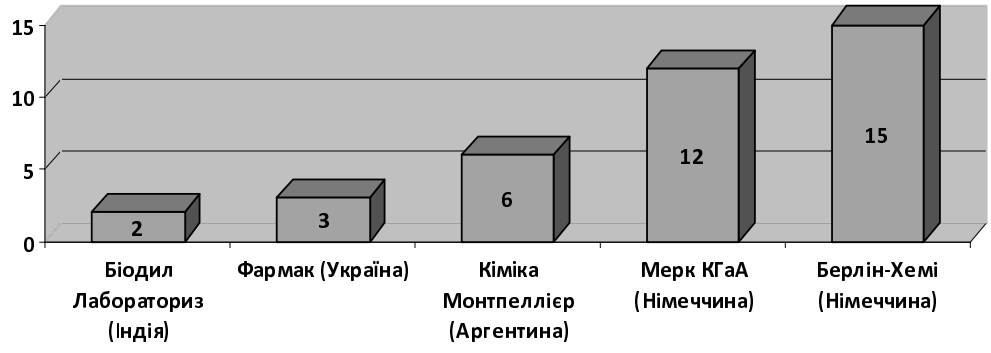


Рис. 1. Розподіл лікарських засобів для лікування гіпотиреозу за фірмами-виробниками.

виробників – Україна (3 пропозиції). Останнє місце серед зареєстрованих країн-виробників препаратів для лікування гіпотиреозу посідає Індія – 2 пропозиції.

Таблиця 1. Лікарські засоби, що використовуються в Україні, для лікування гіпотиреозу

Міжнародна непатентована назва	Торгова назва	Виробник	
		Український	Іноземний
Левотироксин натрію	L-ТИРОКСИН	ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина
	L-ТИРОКС ЄВРО		Біодил Лабораториз Пвт. Лтд, Індія
	БАГОТИРОКС		Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина
	ЕУТИРОКС		Мерк КГаА, Німеччина

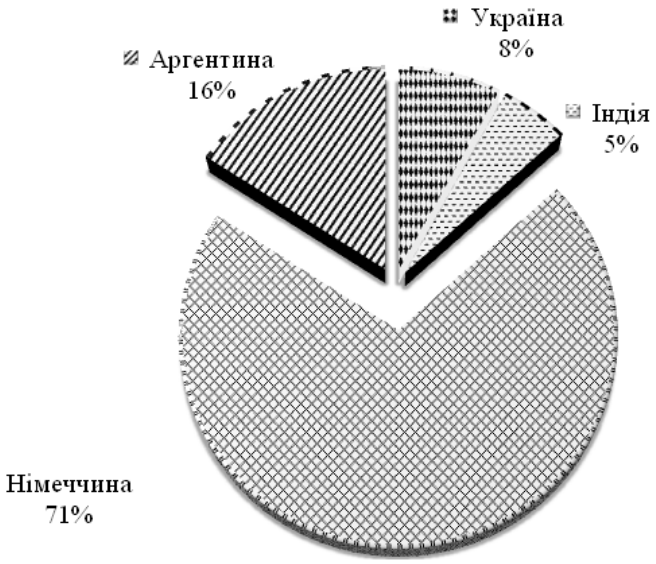


Рис. 2. Розподіл лікарських засобів для лікування гіпотиреозу за країнами-виробниками.

При аналізі ринку цих препаратів ми встановили, що усі лікарські засоби пропонуються у формі таблеток. Це напевно можна пояснити зручністю застосування.

Ціна є одним з найважливіших елементів комплексу маркетингу, оскільки вона визначає грошову вартість товару.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, доступність лікарських засобів є основним фактором, що визначає доступність системи охорони здоров'я для пацієнта [4].

Ми провели аналіз цінової кон'юнктури лікарських засобів для лікування гіпотиреозу та визначили їх доступність для пацієнтів. Для цього розраховували коефіцієнти доступності (Кд) за формулами [5, 6]:

Кд 1 = (Вартість 1 місяця лікування / Середня заробітна плата) – 1;

Кд 2 = (Вартість 1 місяця лікування / Середня пенсія для інвалідів 2 групи) – 1;

Кд 3 = (Вартість 1 місяця лікування / Середня пенсія для інвалідів 3 групи) – 1;

У процесі досліджень були використані дані прайс-листів щотижневика «Аптека». Середня заробітна плата, згідно з Державною службою статистики України, на час проведення дослідження (серпень 2014 року), становила 3370 грн.

В результаті проведеного дослідження, ми визначили найбільш доступний препарат для лікування гіпотиреозу з вмістом 25 мкг левотироксину натрію – L-ТИРОКСИН-ФАРМАК® (ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна) (табл. 2).

Найдоступніший препарат для лікування гіпотиреозу з вмістом 50 мкг левотироксину натрію – L-ТИРОКСИН-ФАРМАК® (ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна) (табл. 3).

В результаті проведеного дослідження, ми визначили найбільш доступний препарат для лікування гіпотиреозу з вмістом 75 мкг левотироксину натрію – ЕУТИРОКС (Мерк КГаА, Німеччина) (табл. 4).

Найдоступніший препарат для лікування гіпотиреозу з вмістом 100 мкг левотироксину натрію – L-ТИРОКСИН-ФАРМАК® (ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна) (табл. 5).

У результаті проведеного дослідження, ми визначили найдоступніший препарат для лікування гіпотиреозу з вмістом 125 мкг левотироксину натрію – L-ТИРОКСИН №100 (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина) (табл. 6).

Таблиця 2. Коефіцієнт доступності лікарських засобів для лікування гіпотиреозу з вмістом 25 мкглевотироксину натрію

Торгова назва	Форма випуску	Виробник, країна	Середня ціна препарату, грн	Вартість добової дози, грн.	Вартість 1 місяця лікування (30 днів), грн	Кд 1	Кд 2	Кд3
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®	Табл. у бл. 25 мкг №50	ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна	8,04	0,16	4,80	0,998	0,998	0,997
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 25 мкг №50	Мерк КГаА, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 25 мкг №100	Мерк КГаА, Німеччина	47,94	0,48	14,40	0,995	0,994	0,992

Таблиця 3. Коефіцієнт доступності лікарських засобів для лікування гіпотиреозу з вмістом 50 мкг левотироксину натрію

Торгова назва	Форма випуску	Виробник, країна	Середня ціна препарату, грн	Вартість добової дози, грн.	Вартість 1 місяця лікування (30 днів), грн	Кд 1	Кд 2	Кд3
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®	табл. у бл. 50 мкг №50	ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна	12,59	0,25	7,50	0,997	0,997	0,996
L-ТИРОКС ЄВРО 50	табл. у бл. 50 мкг №50	Біодил Лабораториз Пвт. Лтд, Індія	Ціна відсутня у прайс-листах					
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 50 мкг №25	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 50 мкг №50	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	46,02	0,92	27,60	0,991	0,989	0,986
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 50 мкг №100	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
БАГОТИРОКС	табл. у бл. 50 мкг №50	Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина	Ціна відсутня у прайс-листах					
БАГОТИРОКС	табл. у бл. 50 мкг №100	Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина	30,03	0,30	9,00	0,997	0,996	0,995
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 50 мкг №50	Мерк КГаА, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 50 мкг №100	Мерк КГаА, Німеччина	59,24	0,59	17,70	0,994	0,993	0,991

Найдоступніший препарат для лікування гіпотиреозу з вмістом 150 мкг левотироксину натрію – БАГОТИРОКС (Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина) (табл. 7).

Провівши аналіз цінової кон'юнктури ринку препаратів для лікування гіпотиреозу ми встановили, що Кд лікарських засобів знаходиться в інтервалі від 0,989 до 0,998 для працюючих пацієнтів. При визначенні доступності ЛЗ для хворих із 2 та 3 групою інвалідності, Кд становив 0,987–0,998 та 0,983–0,997 відповідно.

Висновки. 1. На українському фармацевтичному ринку представлено 38 препаратів для лікування гіпотиреозу, які випускаються під 4 торговими назвами.

2. ЛЗ для лікування гіпотиреозу на український фармацевтичний ринок постачаються з 4 країн світу, серед яких лідером є Німеччина (71 %).

Таблиця 4. Коефіцієнт доступності лікарських засобів для лікування гіпотиреозуз вмістом 75 мкглевотироксину натрію

Торгова назва	Форма випуску	Виробник, країна	Середня ціна препарату, грн	Вартість добової дози, грн.	Вартість 1 місяця лікування (30 днів), грн	Кд1	Кд2	Кд3
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 75 мкг №25	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	19,91	0,80	24,00	0,992	0,991	0,988
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 75 мкг №50	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	42,29	0,85	25,50	0,992	0,990	0,987
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 75 мкг №100	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 75 мкг №50	Мерк КГаА, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 75 мкг №100	Мерк КГаА, Німеччина	55,81	0,56	16,80	0,995	0,993	0,991

Таблиця 5. Коефіцієнт доступності лікарських засобів для лікування гіпотиреозу з вмістом 100 мкг левотироксину натрію

Торгова назва	Форма випуску	Виробник, країна	Середня ціна препарату, грн	Вартість добової дози, грн.	Вартість 1 місяця лікування (30 днів), грн	Кд1	Кд2	Кд3
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®	табл. у бл. 100 мкг №50	ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна	15,80	0,32	9,60	0,997	0,996	0,995
L-ТИРОКС ЄВРО 100	табл. у бл. 100 мкг №50	Біодил Лабораториз Пвт. Лтд, Індія	Ціна відсутня у прайс-листах					
L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 100 мкг №25	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 100 мкг №50	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	50,68	1,01	30,30	0,991	0,988	0,985
L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 100 мкг №100	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	55,47	0,55	16,50	0,995	0,993	0,991
БАГОТИРОКС	табл. у бл. 100 мкг №50	Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина	25,66	0,51	15,30	0,995	0,994	0,992
БАГОТИРОКС	табл. у бл. 100 мкг №100	Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 100 мкг №50	Мерк КГаА, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 100 мкг №100	Мерк КГаА, Німеччина	72,09	0,72	21,60	0,993	0,991	0,989

Таблиця 6. Коефіцієнт доступності лікарських засобів для лікування гіпотиреозу з вмістом 125 мкг левотироксину натрію

Торгова назва	Форма випуску	Виробник, країна	Середня ціна препарату, грн	Вартість добової дози, грн.	Вартість 1 місяця лікування (30 днів), грн	Кд1	Кд2	Кд3
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 125 мкг №25	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	20,20	0,81	24,30	0,992	0,990	0,987
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 125 мкг №50	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	50,60	1,01	30,30	0,991	0,988	0,985
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 125 мкг №100	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	56,85	0,57	17,10	0,994	0,993	0,991
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 125 мкг №50	Мерк КГаА, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 125 мкг №100	Мерк КГаА, Німеччина	73,17	0,73	21,90	0,993	0,991	0,989

Таблиця 7. Коефіцієнт доступності лікарських засобів для лікування гіпотиреозу з вмістом 150 мкг левотироксину натрію

Торгова Назва	Форма Випуску	Виробник, Країна	Середня ціна препарату, грн	Вартість добової дози, грн.	Вартість 1 місяця лікування (30 днів), грн	Кд1	Кд2	Кд3
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 150 мкг №25	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	27,55	1,10	33,00	0,990	0,987	0,983
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 150 мкг №50	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	57,03	1,14	34,20	0,989	0,987	0,983
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ	табл. у бл. 150 мкг №100	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
БАГОТИРОКС	табл. у бл. 150 мкг №50	Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина	23,69	0,47	14,10	0,995	0,994	0,993
БАГОТИРОКС	табл. у бл. 150 мкг №100	Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 150 мкг №50	Мерк КГаА, Німеччина	Ціна відсутня у прайс-листах					
ЕУТИРОКС	табл. у бл. 150 мкг №100	Мерк КГаА, Німеччина	78,97	0,79	23,70	0,992	0,991	0,988

3. Проведене дослідження показало найбільшу доступність для споживача таких препаратів із найвищими значеннями Кд: L-ТИРОКСИН-ФАРМАК® 25 мкг, 50 мкг та 100 мкг №50 (ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна), ЕУТИРОКС 75 мкг №100 (Мерк КГаА, Німеччина), L-ТИРОКСИН 125 мкг №100 (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина), БАГОТИРОКС 150 мкг №50 (Кіміка Монтпеллієр С.А., Аргентина).

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є проведення фармакоекономічних

досліджень інших захворювань щитоподібної залози і впровадження на цій основі у лікувальну практику оптимальних з позиції не тільки клінічної ефективності і безпечності, але і затрат методів фармакотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Щербак І. О. // Український медичний часопис online. – 2012. – Режим доступу: http://www.umj.com.ua/article/33434/jododeficit-v-ukraini-formuye-vidstale-suspilstvo.

2. Николишин Л. В. Співвідношення показників тиреоїдної системи, мікроелементного балансу та антиоксидантного захисту у щурів із гіпотиреоїдною дисфункцією на тлі комбінованого дефіциту йоду й селену та за умов корекції / Л. В. Николошин // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – № 2 (19). – С. 143–147.

3. Михайленко О. Ю. Гомоцистеїн як чинник кардіоваскулярного ризику у хворих на гіпотиреоз / О. Ю. Михайленко, С. Т. Зубкова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 1 (42). – С. 34–38.

4. Чумак В. Т. Доступність лікарських засобів в Україні / В. Т. Чумак // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 3 (8). – Режим доступу: http://rpht.com.ua/article/114.html.

5. Громовик Б. П. Менеджмент і маркетинг у фармації: підручник / Б. П. Громовик, Г. Д. Гасюк, О. Р. Левицькі; за ред. д-ра фарм. наук, проф. Б. П. Громовика. – К.: Медицина, 2008. – 752 с.

6. Довгун С. С. Оценка стоимости и экономической доступности ноотропных препаратов, назначаемых больным с инсультом / С. С. Довгун // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – Режим доступу: http://www.science-education.ru/102-5709.

MARKETING ANALYSIS OF MEDICATIONS FOR HYPOTHYROIDISM TREATMENT ON UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET

©Yu. S. Zabihailo

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The article is presenting results of assortment analysis and price conjuncture analysis of drugs for hypothyroidism treatment on Ukrainian pharmaceutical market. It is shown that the leading producing country of levothyroxine sodium medications in Ukraine is Germany. It was found that accessibility coefficient (Ac) of drugs is in the range from 0.989 to 0.998 for working patients. In determining the accessibility of drugs for patients with 2 and 3 group of disability Ac was 0.987–0.998 and 0.983–0.997 and respectively. The study showed the highest accessibility for consumers of such drugs with the highest values of Ac: L-thyroxine-FARMAK® 25 mcg, 50 mcg and 100 mcg №50 (OJSC «Farmak», Kyiv, Ukraine), 75 mcg EUTYROKS №100 (Merck KHaA, Germany), L-thyroxine 125 mcg №100 (Berlin-Chemie AG, Germany), 150 mcg BAHOTYROKS №50 (Kimiko Montpelliyer SA, Argentina).

KEY WORDS: hypothyroidism, levothyroxine sodium, marketing analysis, price conjuncture, accessibility coefficient.

Отримано 23.12.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 615.014.67:615.453.2:547.913:582.929.4

ВИБІР ЕКСЦИПІЄНТІВ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПОРОШКОВОЇ МАСИ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРИ РОЗРОБЦІ ТВЕРДИХ КАПСУЛ

©Н. О. Зарівна

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. Проведено дисперсійний аналіз результатів дослідження із вибору допоміжних речовин при розробці капсул, в яких одним із складників є ефірна олія чебрецю звичайного. Показано, що для одержання порошкової маси з необхідними фармакотехнологічними характеристиками доцільно використати наступне поєднання допоміжних речовин: неусілін UFL2, кальцію дигідрофосфат, МКЦ 101 та просолв SMHD 90.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: допоміжні речовини, ефірна олія чебрецю звичайного, фармакотехнологічні властивості, порошкова маса.

Вступ. Сучасний стан світового фармацевтичного ринку свідчить про чітку тенденцію до розширення сектора препаратів-муколітиків рослинного походження [1]. Віддавна відомою ЛРС і такою, що залишається актуальною для виробництва лікарських засобів є трава чебрецю. Згідно літературних джерел, біологічна активність препаратів чебрецю обумовлена присутністю в ЛРС складного комплексу БАР, що містять ефірну олію, тритерпенові кислоти, прості фенольні сполуки, полісахариди, флавоноїди [2]. Провівши аналіз ринку препаратів-муколітиків на основі трави чебрецю ми встановили, що частка українських та іноземних виробників становить 25 % проти 75 % [3]. Тому, виходячи з вищесказаного, створення нового вітчизняного ЛЗ з муколітичною активністю на основі ефірної олії чебрецю звичайного є актуальною проблемою на сьогодні.

Метою даної роботи є вибір допоміжних речовин для отримання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного при розробці муколітичного засобу у вигляді твердих капсул.

Матеріал і методи дослідження. Наявність у складі фармакологічного засобу активного інгредієнта (ефірної олії) [3], яка може втрачатися в процесі зберігання, вимагає використання специфічних допоміжних речовин, які володіють сильними адсорбційними властивостями і також дозволять отримати порошкову масу із задовільними фармакотехнологічними властивостями.

Оптимальною лікарською формою, яка б забезпечувала задовільні органолептичні властивості (маскування смаку, запаху) і стабільність складу та вмісту діючих речовин, була вибрана тверда капсула [4, 5].

Оскільки чебрець звичайний є ефіроолійною сировиною, з допоміжних речовин вибирали такі, які б мали здатність адсорбувати і утримувати на своїй поверхні компоненти ефірної олії, а після змішування – зберігали порошкоподібний стан [5, 6].

Для вирішення проблеми ми вивчали 20 допоміжних речовин, які по-різному впливають на фармакотехнологічні показники порошкової маси та належать до різних груп речовин [6]. Для проведення експерименту використовували ДР в різних кількостях. Кожна серія досліду була специфічною через технологію змішування допоміжних речовин з ефірною олією.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що неусілін двох різних марок та неусорб за своїми фармакотехнологічними властивостями найзручніші для вирішення поставлених задач, тому вони були вибрані нами як носії-адсорбенти ефірної олії чебрецю звичайного.

Необхідністю виявилось введення у склад порошкової маси і інших допоміжних речовин, які дозволять забезпечити порошковій масі належні насипну густину та насипний об'єм [6–8]. Також необхідно звернути увагу на плинність порошкових мас, яка є важливим фармакотехнологічним показником якості при створенні капсул [8]. Для цього ми вивчали допоміжні речовини з різними фізичними і технологічними властивостями (наповнювачі, розпушувачі та ін.), які широко використовуються у фармацевтичній промисловості для виробництва твердих лікарських форм та вплив їхніх комбінацій на показники якості отриманої маси [6, 7].

Перелік допоміжних речовин, які вивчали в процесі розробки складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного, наведені в таблиці 1.

З метою вивчення впливу відібраних допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного, при обмеженій кількості експериментів, було вибрано один із методів дисперсійного аналізу – дробний план $1/3^3$ [9]. При використанні такого плану завжди необхідно реалізовувати повторні досліди, так як число ступенів свободи для помилки дорівнює нулю. Тому в якості плану експерименту використовували 3×3 латинський квадрат.

Матриця планування експерименту та результати дослідження показників якості порошкової маси наведені в таблиці 2.

Таблиця 1. Групи допоміжних речовин, які були відібрані для отримання порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного

Рівень фактора	Фактор А	Рівень фактора	Фактор В	Рівень фактора	Фактор С
	Структуроутворювачі на основі МКЦ		Структуроутворювачі з групи неорганічних солей		Розпушувачі на основі ефірів целюлози
a_1	МКЦ 500	b_1	Неусілін US2	c_1	МЦ-65SH50
a_2	Prosolv 90	b_2	Неусілін UFL2	c_2	Plasdon K-90
a_3	МКЦ 12	b_3	Неосорб	c_3	Pharmacoat 603

Таблиця 2. Матриця планування експерименту на основі 3×3 латинського квадрату і результати визначення фармакотехнологічних показників порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного

№ п/п	A	B	C	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	**D**	**D'**
1	a_1	b_1	c_1	315,34	312,71	0,24	0,25	0,3	0,31	0,87	0,87
2	a_1	b_2	c_2	166,99	165,12	0,24	0,23	0,47	0,46	0,55	0,54
3	a_1	b_3	c_3	397,67	396,93	0,17	0,19	0,25	0,26	0,81	0,81
4	a_2	b_1	c_2	192,47	198,06	0,24	0,23	0,36	0,37	0,63	0,63
5	a_2	b_2	c_3	207,62	208,54	0,22	0,23	0,25	0,26	0,60	0,61
6	a_2	b_3	c_1	328,16	325,41	0,18	0,19	0,3	0,31	0,88	0,87
7	a_3	b_1	c_3	236,47	233,40	0,23	0,22	0,33	0,32	0,76	0,76
8	a_3	b_2	c_1	284,27	281,85	0,22	0,21	0,29	0,28	0,80	0,80
9	a_3	b_3	c_2	121,97	150,23	0,07	0,11	0,14	0,17	0,10	0,24

Примітка: y_1, y_1' – швидкість течії через насадку, с/100 г; y_2, y_2' – насипна густина до усадки, г/мл; y_3, y_3' – насипна густина після усадки, г/мл; **D**, **D'** – функція бажаності.

Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу, за допомогою якого визначали, які групи ДР є значущими, тобто на скільки від їх наявності залежить показник, що вивчається, а також робили порівняльну характеристику всіх ДР [9].

Додатково отримані суміші аналізували на вміст тимолу і карвакролу методом газової хроматографії.

Результати дослідження й обговорення. Після проведеної статистичної обробки даних [9] дослідження швидкості течії через насадку порошкової маси встановлено, що на цей показник найбільше впливають ефіри целюлози. Ранжований ряд переваг для цієї групи ДР має вигляд: МЦ-65 SH 50 > Pharm 603 > Plasdon K-90.

Вплив похідних целюлози відображає послідовність: $a_1 > a_2 > a_3$, тобто МКЦ 500 збільшує час висипання порошкової маси з лійки у порівнянні з Prosolv 90 і МКЦ 12. Серед сорбентів сильніше впливають на досліджуваний показник неосорб, а Неусілін UFL 2 має переваги над Неусіліном US 2.

На насипну густину до усадки найбільш вагомий вплив чинять адсорбенти. Їхній вплив можна зобразити послідовністю: $b_2 > b_1 > b_3$. З даної нерівності випливає, що з неусіліном UFL 2 можна отримати порошкову масу, яка характеризується більшою насипною густиною, порівняно з неусіліном іншої марки.

Кращі показники насипної густини після усадки отримано при використанні ДР – адсорбентів. Ранжований ряд для цієї групи ДР має вигляд: неусілін UFL 2 > неусілін US 2 > неосорб. Вплив речовин групи А виглядає таким чином: $a_1 > a_2 > a_3$. Лідерами із інших груп речовин за впливом на насипну густину є відповідно ДР групи ефірів целюлози.

Для вибору кращих, для всіх характеристик порошкової маси, допоміжних речовин ми використовували узагальнений показник – функцію бажаності (рис. 1).

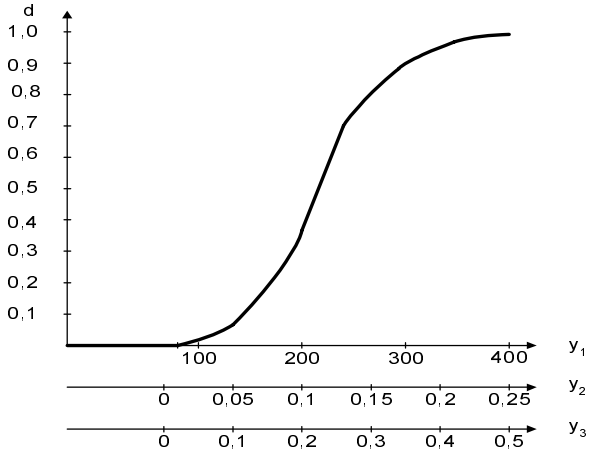


Рис. 1. Функція бажаності для властивостей: y_1 – швидкість течії через насадку, с/100 г; y_2 – насипна густина порошкових мас до усадки, г/мл; y_3 – насипна густина порошкових мас після усадки, г/мл при розробці складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного.

В результаті аналізу функції бажаності встановлено, що МЦ-65 SH 50, МКЦ 500, Prosolv SMHD 90, Неусілін US 2, Неусілін UFL 2 найбільше впливають на швидкість течії порошкової маси через насадку з ЕО чебрецю повзучого, тому ці ДР вибрано для подальшого експерименту.

Слід зазначити, що при проведенні пробопідготовки порошкових мас для газохроматографічного аналізу дуже важко фільтрувалися проби (за рахунок ДР плаздону К-90, який розчиняється в спирті, утворюючи розчини високомолекулярної сполуки (ВМС)). Це завдало немалих труднощів в роботі аналітика. Тому наступним етапом наших досліджень була заміна плаздону на іншу речовину, яка володіє такими ж властивостями і дозволить отримати порошкову масу з задовільними фармакотехнологічними властивостями. Для вирішення поставленої задачі нами були апробовані ряд ДР, а саме: кальцію дигідрофосфат, целактоза 80, лецитин. Одержані зразки сумішей ДР з ЕО чебрецю звичайного аналізували на вміст тимолу та карвакролу методом газової хроматографії. Результати проведеного аналізу наведені у таблиці 3.

Як видно з представлених у таблиці 3 результатів газохроматографічного аналізу, суміш №1 (Неусілін UFL 2, просолв SMHD 90, кальцію дигідрофосфат) можна використати для подальших досліджень оптимізації складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного.

Таблиця 3. Залежність вмісту компонентів ефірної олії чебрецю звичайного від складу порошкової маси

№ з/п	Склад порошкової маси	Вміст тимолу від теоретичного, %	Вміст карвакролу від теоретичного, %
1	Неусілін UFL 2 Просолв SMHD 90 Кальцію дигідрофосфат ЕО чебрецю звичайного	101,3	100,2
2	Неусілін UFL 2 Просолв SMHD 90 Cellactose 80 ЕО чебрецю звичайного	95,6	97,3
3	Неусілін UFL 2 Просолв SMHD 90 Лецитин ЕО чебрецю звичайного	92,6	94,9

Висновки. 1. Із застосуванням методу дисперсійного аналізу вивчено вплив 9 допоміжних речовин на фармакотехнологічні характеристики порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного і обрано МКЦ 101, просолв SMHD 90, неусілін UFL 2 та кальцій дигідрофосфат для подальших досліджень.

2. Знайдено спосіб введення ефірної олії чебрецю звичайного у порошкову масу для заповнення твердих желатинових капсул, який забезпечує її належні фармакотехнологічні показники.

3. Вирішено завдання щодо утримування ефірної олії чебрецю звичайного в процесі зберігання.

Перспективи подальших досліджень. Для оптимізації складу порошкової маси з ефірною олією чебрецю звичайного необхідно дослідити вплив кількостей вибраних речовин-лідерів на показники якості капсульної маси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Остапчук И. Ф. Фитотерапия заболеваний легких и верхних дыхательных путей / И. Ф. Остапчук – К. : Украинская Енциклопедия, 1998. – 200 с.

2. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / під ред. В. М. Ковальова. – Х. : Прапор, 2000. – С. 383.

3. Зарівна Н. О. Аналіз ринку лікарських засобів на основі чебрецю звичайного / Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, М. М. Михалків // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №4. – С. 59–63.

4. Башура Г. С. Вспомагательные вещества и их роль в создании лекарственных форм / Г. С. Башура, В. А. Оридорога // Технология и стандартизация лекарств. – Харьков : Рирег, 1996. – С. 317–411.

5. Dahl T. C. The influence of disintegrant level and capsule size on dissolution of hard gelatin capsules stored in high humidity conditions / T. C. Dahl, I. T. Sue // Yum. A Drug. Dev. Ind. Pharm. – 1991. – № 17. – P. 35–38.

6. Промышленная технология лекарств / [В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.] ; под ред. В. И. Чуешова. – Х. : МТК – Книга; Из-во НФаУ, 2002. – 716 с.

7. Rowe R. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 Ed. / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn – London, 2009. – 888 p.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне

підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

9. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

CHOOSING OF EXCIPIENTS FOR OBTAINING POWDER MASS FROM ESSENTIAL OIL OF THYME IN DEVELOPING SOLID CAPSULES

©N. O. Zarivna

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Dispersion analysis of results in choosing exipients for obtaining capsules which contain of essential oil of Thyme was developed. It is shown that to obtain a powder mass with the necessary pharmaco-technological characteristics it is appropriate to use a combination of the following excipients: neusilin UFL2, prosolv SMHD 90, calcium dihydrogenphosphate, microcrystalline cellulose 101.

KEY WORDS: excipients, essential oil of Thyme, pharmacotechnological characteristics, powder mass.

Отримано 25.06.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*
УДК 616.12 – 009-039.37 – 08 092:612.015.11

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД УМОВ ПРАЦІ ТА МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

©О. В. Заремба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Обстежено 136 хворих на нестабільну стенокардію, яких поділено на групи залежно від умов праці та підгрупи згідно проведеного лікування. У хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, активація ПОЛ і пригнічення АОЗ виражені значно більше, ніж у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями, що, очевидно, зумовлено несприятливим впливом ксенобіотиків на організм людини. Корвітин сприяв нормалізації метаболічних процесів у хворих на нестабільну стенокардію, більш виражений результат відмічався у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: нестабільна стенокардія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, корвітин, шкідливі умови праці.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина смертності у світі. В Україні у 2012 році кількість дорослих хворих на систему кровообігу перевищила 26,2 млн осіб, тобто 38,2 % всього населення, з яких 9,6 млн працездатного віку [1]. Більшості серцево-судинних захворювань можна запобігти корекцією таких факторів ризику як куріння, неправильне харчування та ожиріння, гіподинамія, підвищений артеріальний тиск, діабет і гіперхолестеринемія. Щорічно 7,5 млн летальних випадків (13 % від загальної смертності) обумовлено підвищеним артеріальним тиском, з них 51 % від інсультів, 45 % – від ішемічної хвороби серця, у 1,3 млн випадків від цукрового діабету [2, 3]. За останні роки у розвитку коронарної патології важливе значення надають ксенобіотикам, які протягом тривалого часу потрапляють в організм в результаті професійного, побутового чи екологічно обумовленого забруднення зовнішнього середовища [4, 5].

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на нестабільну стенокардію на основі вивчення динаміки показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту з урахуванням умов праці.

Про участь вільнорадикальних процесів у патогенезі ішемічних уражень міокарда накопичено великий фактичний матеріал. У дослідженнях приводяться відомості про існування зворотної кореляційної залежності між вмістом антиоксидантів у крові та наявністю ризику розвитку ІХС [6]. Для покращання стану хворого, зменшення тривалості лікування та скорочення термінів перебування пацієнтів у стаціонарі необхідно досягнути оптимального зниження адаптаційних реакцій [7]. У літературі наводяться результати дослідження, які свідчать про зниження в крові концентрації антиоксидантів і накопичення продуктів ПОЛ внаслідок тривалої інтоксикації пацієнтів ксенобіотиками, що спостерігається на виробництвах зі шкідливими умовами праці [4, 7]. Для лікування хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, нами використано метаболічний лікарський засіб з антиоксидантною активністю кверцетин (корвітин), дія якого базується на пригніченні процесів ПОЛ, які лежать в основі накопичення вільних радикалів. Кверцетин має антиоксидантні, протизапальні, ендотеліопротекторні та вазодилатуючі властивості. Заслуговує на увагу вплив кверцетину на активацію ферментів антиоксидантного захисту, послаблення процесів ліпопероксидації, гальмування атеросклеротичного процесу шляхом впливу на адгезивні властивості ендотелію [7, 8].

Методи дослідження. Обстежено 136 хворих на нестабільну стенокардію, серед яких 71 працював в умовах з професійними шкідливостями, у 65 робота не була пов'язана з професійними шкідливостями. Жінок було 28, чоловіків 108. До групи контролю увійшли 25 практично здорових осіб.

Діагноз нестабільної стенокардії встановлено згідно з рекомендаціями Українського наукового товариства кардіологів (2013), Американської асоціації з вивченням серця (2013) та Європейського товариства кардіологів (2013).

Пацієнтів поділено на групи залежно від умов праці та підгрупи згідно проведеного лікування. Середній вік пацієнтів, хворих на нестабільну стенокардію, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями, становив (55,1±7,9) років, мали контакт з професійними шкідливостями пацієнти віком (53,4±8,9) років. Детальний аналіз професійних маршрутів наведено в таблиці 1.

Кожна з підгруп приймала базисну терапію згідно з стандартами лікування хворих на нестабільну стенокардію (нітрати, антикоагулянти, дезагреганти, β-блокатори, антагоністи кальцієвих каналів, інгібітори-АПФ, статини), іншим, крім стандартного

лікування вводили внутрішньовенно метаболічний лікарський засіб корвітин у дозі 0,5 г, розчинений у 50 мл фізіологічного розчину двічі на добу з інтервалом 12 годин протягом 5 днів.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів з НС залежно від статі та професії

Професія	Стать				Всього хворих	
	чоловіки		жінки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Маляри	8	13,5	5	41,7	13	18,3
Лакувальники	4	6,8	5	41,7	9	12,7
Столяри	5	8,5	–	–	5	7,0
Токарі	6	10,2	–	–	6	8,4
Шліфувальники	4	6,8	–	–	4	5,6
Водії транспорту	21	35,6	2	16,6	23	32,5
Електрозварювальники	11	18,6	–	–	11	15,5
Загальна кількість	59	100	12	100	71	100

Хворим проведено загальноклінічне обстеження (скарги, пальпація, перкусія, аускультація) та лабораторне дослідження ліпідного спектра крові. Забір венозної крові для визначення рівнів показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) крові проводили зранку натще та вивчали спектрофотометрично за наступними параметрами [9]: активність каталази за М. А. Королюк та ін. [1988]; супероксиддисмутаза (СОД) за В.А. Костюк та ін. [1990]; малоновий діальдегід (МДА) – Р. А. Тімірбулатова, Е. І. Селезньова [1981].

Статистичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica 8.0 методом варіаційного статистичного аналізу з визначенням t-критерію Стьюдента. Результати наведені у вигляді середніх значень і стандартної похибки середніх величин (M±m). Показники вважали достовірними при $p<0,05$.

Отримані результати. У хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар спостерігалася виражена інтенсифікація процесів ПОЛ, про що свідчив підвищений рівень МДА на 32,4 % ($p<0,001$) при зниженні антиоксидантного захисту (АОЗ), що підтверджено підвищенням активності каталази на 37,5 % ($p<0,01$) і зниженням рівня СОД – на 41,2 % ($p<0,001$) у порівнянні з показниками здорових осіб. Після базисної терапії рівень МДА знизився на 12,0 % ($p>0,05$ %), каталази – на 20,3 % ($p>0,05$), показник СОД підвищився – на 16,4 % ($p>0,05$) у порівнянні з показниками до лікування. Застосування комплексної терапії з використанням корвітину сприяло зниженню МДА на 21,5 % ($p<0,05$), каталази – на 31,6 % ($p<0,05$); підвищенню СОД – на 35,1 % ($p<0,01$) (табл. 2).

Таким чином, у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар виявлено достовірну інтенсифікацію ПОЛ і зниження антиоксидантного захисту. В обох групах хворих після лікування відмічено зниження показників ПОЛ і підвищення АОЗ, проте достовірні зміни показників спостерігалися лише при комплексному лікуванні з використанням корвітину.

Таблиця 2. Показники ПОЛ-АОЗ крові у хворих на НС, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, в процесі лікування (M±m)

Показники	Практично здорові особи (n=25)	Базисна терапія (n=35)		Комплексна терапія (n=37)	
		до лікування	після лікування	до лікування (p)	після лікування (p^1)
МДА, мкМ/л	70,4±4,32	104,2±6,71**	91,7±5,43	103,9±6,69**	81,6±4,48#
КАТ, мкМH_2O_2/мл*год	1,82±0,19	2,91±0,26*	2,32±0,24	3,01±0,31*	2,06±0,21#
СОД, % інгібування	6,48±0,62	3,81±0,36**	4,56±0,43	3,79±0,35**	5,84±0,56*

Примітка: 1. # – $p<0,05$; * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$; 2. p – достовірність різниці у порівнянні з показниками здорових осіб; p^1 – достовірність різниці у порівнянні з показниками до лікування.

У хворих на нестабільну стенокардію, які працювали у задовільних умовах праці, при поступленні в стаціонар рівень МДА перевищив показники здорових осіб на 25,0 % ($p<0,01$), на 10,0 % був нижче показників хворих на нестабільну стенокардію, які працювали в умовах з професійними шкідливостями; показники каталази відповідно становили 30,5 % ($p<0,05$) і 10,0 %. Рівень СОД у

ції групі хворих до лікування був нижче контрольних величин на 30,1 % (p<0,05), на 15,5 % перевищував показники хворих, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями (табл. 3).

Таблиця 3. Динаміка показників ПОЛ-АОЗ крові у хворих на НС, які працювали у задовільних умовах праці (M±m)

Показники	Практично здорові особи (n=25)	Базисна терапія (n=32)		Комплексна терапія (n=35)	
		до лікування	після лікування	до лікування (p)	після лікування (p^1)
МДА, мкМ/л	70,4±4,32	93,8±5,42**	81,8±4,61	94,3±5,44**	73,6±4,11*
КАТ, мкМH_2O_2/мл*год	1,82±0,19	2,62±0,25*	2,26±0,22	2,64±0,25#	1,89±0,17#
СОД, % інгібування	6,48±0,62	4,53±0,45*	5,24±0,53	4,51±0,43#	6,42±0,61#

Примітка: 1. # – p<0,05; * – p<0,01; ** – p<0,001; 2. p – достовірність різниці у порівнянні з показниками здорових осіб; p^1 – достовірність різниці у порівнянні з показниками до лікування.

Після базисної терапії рівень МДА знизився у хворих на нестабільну стенокардію, що працювали у задовільних умовах праці, на 12,8 % (p>0,05) у порівнянні з показниками до лікування і на 10,8 % у пацієнтів, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями; каталаза – на 13,8 % (p>0,05) і на 3,6 % відповідно. Підвищення СОД після базисної терапії становило 13,5 % (p>0,05) у порівнянні з показниками до лікування і на 13,0 % перевищувало показники у пацієнтів, які мали контакт з професійними шкідливостями.

Після комплексної терапії з використанням корвітину у хворих, робота яких не пов'язана з професійними шкідливостями, спостерігалося зниження МДА на 22,0 % (p<0,01) у порівнянні з показниками до лікування і на 9,0 % у порівнянні з показниками у пацієнтів, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями; каталази – на 28,4 % (p<0,05) і на 8,3 % відповідно. Підвищення рівня СОД становило 28,8 % (p<0,05) у порівнянні з показниками до лікування і 9,0 % у порівнянні з показниками після лікування хворих, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями (табл. 3).

Висновки. 1. У хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями, активація ПОЛ і пригнічення АОЗ виражені значно більше, ніж у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями, що, очевидно, зумовлено несприятливим впливом ксенобіотиків на організм людини.

2. Позитивний вплив комплексного лікування хворих на нестабільну стенокардію з використанням корвітину на стан системи ПОЛ-АОЗ (гальмування процесів перекисного окиснення ліпідів, активація антиоксидантної системи) більше виражений у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями. Достовірність отриманих результатів підтверджує властивість корвітину сприяти нормалізації метаболічних процесів у хворих на нестабільну стенокардію, що особливо важливо для пацієнтів, робота яких пов'язана з професійними шкідливостями.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше вивчення та покращення лікування нестабільної стенокардії у хворих, які мали контакт з професійними шкідливостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – Київ, 2013. – 240 с.

2. Горбась І.М. 25-річна динаміка профілю ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України (24–26 вересня 2008). – К., 2008. – С. 188.

3. Кардиология / под ред. Б. Гриффина и Э. Тополя ; пер. с англ. – М. : Практика, 2008. – 1248 с.

4. Зербіно Д. Д. Інфаркт міокарда в осіб віком менше 50 років: клініко-патоморфологічні особливості / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 90–96.

5. Зербино Д. Д. Ксенобиотики в сигаретах – этимологический стимул повреждения сосудов / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук // DOCTOR. – 2006. – № 3–4. – С. 92–94.

6. Мищенко В. П. Перекисное окисление липидов. Антиоксиданты и гемостаз / В. П. Мищенко, И. В. Мищенко. – Полтава : АСМИ, 2005. – 159 с.

7. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко [и др.] – К. : Наукова думка, 2008. – 520 с.

8. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. – 2008. – №1. – С. 3–11.

9. Камышников В. С. Справочник по клинико-биологической лабораторной диагностике. – в 2 т. / В. С. Камышников // Минск : Беларусь, 2000. – Т. 2. – 456 с.

DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION PARAMETERS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA DEPENDING ON WORK CONDITIONS AND TREATMENT

©O. V. Zaremba

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

SUMMARY. The study involved 136 patients with unstable angina who were divided into groups depending on working conditions and subgroups according to provided treatment. In patients with unstable angina whose work is related to occupational hazards, activation of LP and inhibition of AOP was much more pronounced than in patients who had no contact with the occupational hazard, which is obviously due to adverse effects of xenobiotics on the human body. Corvitin helped normalize metabolic processes in patients with unstable angina, a more expressed result was found in patients who had no exposure to occupational hazards.

KEY WORDS: unstable angina, lipid peroxidation, antioxidant protection, Corvitin®, bad working conditions.

Отримано 18.09.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 616-002 – 008.953-092

ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ З ГОСТРИМ ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

© О. Й. Зарічна, І. Б. Івануса, І. М. Кліщ

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

РЕЗЮМЕ. У статті наведені показники гуморальної ланки імунної системи і тиреоїдних гормонів щурів з токсичним ураженням печінки галактозаміном, а також встановлені взаємозв'язки між ними. Зроблено висновок, що за умови експериментального галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу відбуваються порушення функціонування імунної системи, які характеризуються імунодепресією на 1 добу досліду та гіперергічною реактивністю місцевого імунітету на 7 добу, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік. При гострому гепатиті на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу на 1 добу експерименту вагомий вклад у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні вносить дисфункція щитоподібної залози, тоді як на 7 добу досліду на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичних чинники – гіпотиреоз і галактозаміновий гепатит.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий гепатит, гіпотиреоз, тиреоїдні гормони, імунна система.

Вступ. Загальні показники поширеності гіпотиреозу серед населення України, згідно з даними А. М. Тимченка і К. В. Місюри [5], протягом 2000–2005 рр. зросли на 30 % (з 115,2 до 151,9 випадку на 100 тис. населення. Дані літератури також свідчать про те, що на тлі вторинної імунної недостатності при дисфункції щитоподібної залози ускладнюється перебіг інших патологічних процесів, при цьому ступінь і вираженість патологічного процесу залежить від тяжкості та тривалості гіпотиреозу.

Тому, метою нашої роботи стало дослідження впливу зниженої продукції тиреоїдних гормонів на гуморальну ланку імунної системи у тварин з токсичним ураженням печінки та встановлення взаємозв'язку між ними.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180–200 г, отриманих з віварію ТДМУ, відповідно до вимог «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» [4]. Тварини знаходилися на повноцінному раціоні віварію з вільним доступом до води. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням per os за допомогою спеціального зонда фармакопейного тиреостатика мерказолілу («Здоров'я», Україна) у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби [7]. Контроль здійснювали за рівнем тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону, а також за масою тварин і їх руховою активністю. До групи порівняння входили тварини, яким мерказоліл не вводили. Вплив гіпотиреозу на перебіг запального процесу при гепатиті вивчали на моделі галактозамінового гепатиту (ГАГ), який викликали шляхом внутрішньоочеревинного уведення піддослідним тваринам галактозаміну в дозі 400 мг/кг у вигляді 20 % розчину [1]. Через 1 і 7 добу після моделювання гепатиту щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). Групами порівняння служили тварини з експериментальним гіпотиреозом і щури з токсичним галактозаміновим гепатитом. Контролем служив матеріал від інтактних тварин.

У тварин визначали вміст імуноглобулінів основних класів A, M і G у сироватці крові імуноферментним методом з використанням аналізатора StatFax (USA). Вміст загального тироксину (T_3), загального трийодтироніну (T_4) і тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці визначали імунофлуоресцентним методом з використанням стандартних тест-наборів «Immulite 1000» на автоматичному імуноферментному аналізаторі фірми «Elecsys 2010» Roche Hitachi. Концентрацію гормонів виражали в пкмоль/л. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики. Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою U–критерію Мана–Уітні. Аналіз кореляційних зв'язків отриманих результатів проводили з використанням статистики Спірмена [3].

Результати досліджень та їх обговорення. З метою оцінки стану гуморального імунітету щитоподібної залози при моделюванні гіпотиреозу було визначено вміст IgG, IgM і IgA у сироватці крові (табл. 1). Встановлено статистично значиме зниження рівня досліджуваних показників у тварин, яким протягом 21 доби вводили мерказоліл, зокрема рівень IgG зменшився в 1,8 раза, IgM – в 2,1 раза і IgA – в 1,7 раза ($p<0,01$). Враховуючи дані про регуляторну роль тиреоїдних гормонів в імуногенезі вважаємо, що власне порушення функціонального стану щитоподібної залози зумовлює зниження гуморальної імунної відповіді при антигенній стимуляції. Це підтверджує існуючі дані про те, що гіпотиреоз супроводжується розвитком вторинних імунодефіцитів [6].

Таблиця 1. Показники гуморальної ланки імунітету у тварин з гострим гепатитом на тлі гіпотиреозу, M±m

Показник\ група тварин	Інтактні тварини, n=6	Гіпотиреоз, n=6	Галактозаміновий гепатит		Гепатит+гіпотиреоз	
			1 доба n=6	7 доба n=6	1 доба n=6	7 доба n=6
IgG, г/л	6,62±0,17	3,73±0,14 p<0,001	5,57± 0,14 p<0,001 p_1<0,001	5,67± 0,13 p<0,05 p_2>0,05	5,93± 0,13 p<0,001 p_1<0,001 p_3<0,001	5,78±0,09 p<0,001 p_1<0,001 p_2>0,05 p_3<0,001
IgM, г/л	3,75±0,16	1,80±0,15 p<0,01	5,98± 0,22 p<0,001 p_1<0,001	3,52± 0,13 p>0,05 p_2<0,05	2,78± 0,10 p<0,05 p_1<0,001 p_3<0,001	4,73±0,17 p<0,05 p_1<0,001 p_2<0,05 p_3>0,05
IgA, г/л	1,73±0,05	1,01±0,05 p<0,001	2,45± 0,06 p<0,001 p_1<0,001	2,25± 0,10 p<0,001 p_2>0,05	1,27± 0,07 p<0,01 p_1<0,05 p_3<0,001	1,18±0,05 p<0,001 p_1>0,05 p_2>0,05 p_3<0,001

Примітки: 1. p – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно інтактних тварин; 2. p_1 – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно гіпотиреоїдних тварин; 3. p_2 – достовірність різниці показників у відповідні доби дослідження в межах однієї експериментальної моделі; 4. p_3 – достовірність різниці еутиреоїдних і гіпотиреоїдних тварин з гострим гепатитом у відповідні доби дослідження.

Як показали наші дослідження (табл. 1), у тварин з галактозаміновим гепатитом на 1 добу рівень IgG становив 84,1 %, IgM – 159,5 % і IgA – 141,6 %, порівняно з показниками контрольної групи. Активація гуморального імунітету з надлишковим синтезом усіх імуноглобулінів у крові свідчить про ендотоксемію й антигенемію за умови галакозамінового гепатиту. Через 7 діб після введення галактозаміну рівень IgG становив 101,8 %, IgM – 58,9 %, IgA – 91,8 %, відносно даних на 1 добу. Варто зазначити, що вміст антитіл у сироватці крові щурів з гострим гепатитом на 7 добу був наступним: Ig G – 85,6 %, IgM – 93,9 %, IgA – 130,1 % (p<0,05–0,001). Отримані результати показників гуморальної ланки імунітету у тварин з гострим галактозаміновим гепатитом свідчать про те, що на 1 добу відбувалася активація мобілізації імуноглобулінів з кровоносного русла з наступним зривом адаптаційних механізмів, що проявлялось пригніченням секреції IgG, IgM і IgA на системному рівні, вміст яких, проте, не досягав показників інтактних тварин.

За умови модельованого гострого гепатиту на тлі гіпотиреозу відмічалося пригнічення гуморальної ланки імунної системи вже на 1 добу (табл. 1), яке характеризувалось достовірним зниженням імуноглобулінів усіх класів. Так, вміст IgG у сироватці крові був менший в 1,1 раза , IgM – у 1,3 раза й IgA – в 1,4 раза стосовно групи контролю (p<0,001). Порівнюючи отримані результати потрібно відмітити, що в експериментальних тварин при гепатиті на тлі гіпотиреозу вміст імуноглобулінів усіх класів складав відповідно 215,1 %, 192,9 % та 93,9 %. На 7 добу експерименту на тлі гіпотиреозу і гепатиту вміст IgG становив 97,5 %, IgM – 170,1 %, IgA – 92,9 % відносно даних на 1 добу. Поєднання гіпотиреозу і гострого галактозамінового гепатиту зумовлювало зростання на 7 добу імуноглобулінів класу G у 1,5 раза, IgM – у 2,0 рази, IgA – у 2,2 раза відносно даних групи з гострим гепатитом на цю ж добу (p<0,001).

При дослідженні взаємозв'язку між гормональним статусом та рівнем імуноглобулінів встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між концентрацією тиреоїдних гормонів та вмістом IgG, IgM і IgA у групі тварин з гіпотиреозом, який зберігався у щурів за умови галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу на 1 добу (табл. 2). Потрібно зазначити, що на 7 добу експерименту на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичних чинники – гіпотиреоз і гепатит, тоді як на 1 добу більший внесок у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні робить дисфункція щитоподібної залози.

У науковій літературі наявні дані щодо впливу тиреоїдних гормонів на імунну систему організму [2]. Відомо, що зниження концентрації гормонів щитоподібної залози призводить до імунодефіциту, який посилює імунопатологічний вплив на залозу, сприяє прогресуванню автоімунних процесів і, відповідно, гіпотиреозу. З іншої сторони, численні дослідження показали виражену активацію В-клітинної ланки імунної системи у поєднанні з низькою ефективністю гуморальної відповіді при гепатиті.

Результати нашого дослідження показали, що поєднання двох досліджуваних патологій поглиб-

лює імунодепресію вже на 1 добу експерименту, при цьому основний вплив на імунологічні показники має гормональний фон, зокрема тироксин, трийодтиронін і тиреотропний гормон. Статистично значиме зростання вмісту імуноглобулінів на 7 добу проти даних 1 доби досліду може вказувати на гіперергічну реактивність місцевого імунітету, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік. Функціонування імунної системи у режимі напруження може свідчити про зрив адаптації за умови галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між показниками тиреоїдних гормонів за умови гіпотиреозу й імуноглобулінами класів А, М, G у крові тварин з гострим гепатитом на тлі гіпотиреозу

Кореляційні зв`язки		Дослідні групи	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв`язку, p
IgG, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,73	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,76	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,44	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,72	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,79	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,71	<0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,79	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,57	>0,05
IgM, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,74	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,80	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,54	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,72	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,80	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,56	>0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,72	<0,05
		ГАГ тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,32	>0,05
IgA, г/л	Т3, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,82	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,44	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,71	<0,05
		ГАГ тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,78	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,51	>0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гіпотиреоз	0,77	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 1 доба	0,75	<0,05
		ГАГ на тлі гіпотиреозу, 7 доба	0,60	>0,05

Висновки. 1. За умови експериментального галактозамінового гепатиту на тлі гіпотиреозу відбуваються порушення функціонування імунної системи, які характеризуються імунодепресією на 1 добу досліду та гіперергічною реактивністю місцевого імунітету на 7 добу, що зумовлює вихід імуноглобулінів у системний кровотік.

2. При гострому гепатиті на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу на 1 добу експерименту вагомий внесок у розвиток дисбалансу імуноглобулінів на системному рівні робить дисфункція щитоподібної залози, тоді як на 7 добу досліду на гуморальну ланку імунної системи діють обидва патогенетичних чинники – гіпотиреоз і галактозаміновий гепатит.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венгеровский А. И. Метаболизм липидов и функциональное состояние печени при интоксикации D-галактозамином у крыс / А. И. Венгеровский, А. С. Саратиков // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1988. – № 3. – С. 52–55.

2. Ендокринолопя / П. М. Боднар, О. М. Приступюк, О. В. Щербактат ; за ред. проф. П. М. Боднара. – К. : Здоров'я, 2002. – С. 139–155.

3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : Морион, 2000. – 320 с.

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

5. Тимченко А. М. Динаміка розповсюдження тиреоїдної патології серед населення в регіонах з різним ступенем йодного дефіциту та напрямки профілактики / А. М. Тимченко, К. В. Місюра // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 3 (9). – http://www.mif-ua.com/archive/article_print/434

6. Хобракова В. Б. Влияние сухого экстракта лапчатки белой на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа / В. Б. Хобракова, Э. В. Архипова, А. М. Водопьянова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77). – С. 195–197.

7. Antibody responsesin hyperthyroidrats / C. S. Bittencourt, A. E. Azzolini, D. A. Ferreira, A. I. Assis-Pandochi // Int. Immunopharmacol.– 2007. – Vol.7 (7). – P. 989–993.

8. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury inexperimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 177, № 3. – P. 471–476.

HUMORAL FEATURES OF THE IMMUNE SYSTEM OF RATS WITH ACUTE HEPATITIS INDUCED BY MERKAZOLIL HYPOTHYROIDISM

©O. Y. Zarichna, I. B. Ivanusa, I. M. Klishch

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The article contains the indices of humoral immune system and thyroid hormones in rats with toxic liver affection with galactosamine, and the correlation between them. We concluded that in the experimental hepatitis affected with galactosamine during hypothyroidism the disorders of immune systems occur characterized by immunosuppression on the 1st day of the experiment and hyperergic local immune reactivity on the seventh day, which leads to outputs of immunoglobulins in systemic circulation. In the case of acute hepatitis during merkazolil-induced hypothyroidism on the first day of the experiment a significant contribution to development imbalances of immunoglobulins at the system level cause the dysfunction of thyroid gland, while on the 7 th day of the experiment the humoral immune systemis affected with both pathogenic factors – hypothyroidism and galactosamine hepatites.

KEY WORDS. Acute hepatitis, hypothyroidism, thyroid hormones, the immune system.

Отримано 31.10.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 616.126.42-007.43:616-018.2

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ

©Т. А. Ковальчук

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

РЕЗЮМЕ. Системна генетично детермінована дисплазія сполучної тканини є полігенно-мультифакторіальним станом, який проявляється зовнішніми та внутрішніми фенотиповими ознаками та клінічно значимими диспластикозалежними порушеннями функцій органів та систем. Варіабельність дефектів в генах, які кодують біосинтез та деградацію колагену, компонентів міжклітинної речовини та їх чисельні поєднання призводять до вираженої гетерогенності і поліморфізму спадкової патології сполучної тканини серця. Досягнення молекулярної біології в розробці принципово нових методів пошуку генів-кандидатів, грунтованих на загальногеномному скринінгу алельних асоціацій, дозволяють сподіватися на те, що у майбутньому генетичні основи дисплазій сполучної тканини серця будуть розшифровані.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: дисплазія сполучної тканини серця, мутації генів, поліморфізм генів, діти.

Вступ. Системна генетично детермінована дисплазія сполучної тканини є полігенно-мультифакторіальним станом, який проявляється зовнішніми та внутрішніми фенотиповими ознаками та клінічно значимими диспластикозалежними порушеннями функцій органів та систем [1].

Будь-які спадкові захворювання сполучної тканини можна поділити на 2 групи: захворювання монофакторної природи і захворювання мультифакторіальні. У свою чергу, монофакторні захворювання поділяються на захворювання зі встановленими та невстановленими генними дефектами [2]. Яскравими прикладами захворювань монофакторної природи є моногенні захворювання з виявленим типом успадкування та окресленою клінічною симптоматикою – Синдроми Марфана та Елерса-Данло, недосконалий остеогенез. Загалом в системі OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) Національного центру з питань біотехнологічної інформації налічується більше 250 моногенних спадкових порушень сполучної тканини.

В структурі захворювань серцево-судинної системи синдром дисплазії сполучної тканини займає вагоме місце та звертає на себе пильну увагу кардіологів через високу поширеність у популяції та розвиток таких ускладнень як мітральна регургітація, порушення серцевого ритму, раптова смерть. Це слугувало підставою для внесення у 1987 р. в класифікацію захворювань серцево-судинної системи Нью-Йоркської асоціації кардіологів двох етіологічних класів сполучнотканинних дисплазій серця: сполучнотканинних дисплазій серця, асоційованих зі спадковими захворюваннями сполучної тканини; ізольованих аномалій сполучнотканинного каркасу серця, до яких віднесені малі структурні аномалії серця [3].

В силу генетичного підґрунтя усі дисплазії сполучної тканини поділяються на диференційовані та недиференційовані. Диференційовані дисплазії сполучної тканини – це хвороби з мутаціями одного гену білка колагену. Вони зустрічаються рідко та мало залежать від зовнішніх факторів. У популяції частіше зустрічаються недиференційовані дисплазії сполучної тканини, які характеризуються мутацією не одного гену, а нуклеотидним поліморфізмом.

Встановлено, що нуклеотидний поліморфізм залежить від нутриційних факторів [4]. Станом на сьогоднішній день найбільше вивчена роль дефіциту магнію в ґенезі дисплазій сполучної тканини. Численні наукові роботи, крупні статистичні дослідження у різних країнах світу перевели проблему дефіциту магнію з теоретичного русла в практичне. Особливого значення роботи з вивчення магнію набули в останнє десятиліття, коли стало відомо, що магній і кальцій належать до елементів, які відповідають за стабілізацію геному. Протягом життя генотип людини не змінюється і може бути визначений ще у дитячому віці. Однак окремі його варіанти є постійними внутрішніми факторами ризику магнійзалежних захворювань (на відміну від зовнішніх факторів – екологічна ситуація, їжа, склад води, куріння, алкоголь, стрес). З цих міркувань при виявленні поліморфізму генів та наявності сімейної схильності до дефіциту магнію ризик розвитку магнійзалежних захворювань у таких хворих підвищений у десятки разів, порівняно з особами, які мають нормальний генетичний статус [5, 6].

Прогностичними факторами генеалогічного анамнезу для формування дисплазій сполучної тканини є наявність у родичів I і II ступенів та сибсів деформацій грудної клітки, пролапсу мітрального клапана, гіпермобільності суглобів, гіперрозтягнення шкіри, патології хребта, міопії. Результати вивчення родоводів свідчать про накопичення в сім'ях хворих дітей такої патології, як остеохондроз, остеоартроз, варикозне розширення вен, геморой та ін. Диференціювання таких сполучнотканинних структур, як хребет, шкіра, клапани серця, крупні судини, відбувається в однакові строки фетального

розвитку, тому поєднання диспластичних змін в цих системах є найбільш типовим для ембріо- і фетопатій [7, 8].

Спадкова природа дисплазій сполучної тканини серця вивчена недостатньо через відсутність чітких критеріїв діагностики, клінічної багатогранності симптомів, відсутності точних лабораторних тестів, які дозволяють виділяти окремі нозологічні форми. Численні та великі за розмірами гени колагенів, особливості структури і регуляції функції генів, що контролюють синтез білків сполучної тканини та глікопротеїдів позаклітинного матриксу, при досить обмежених кінцевих клінічних проявах їх мутацій створюють серйозні методичні труднощі для молекулярної діагностики дисплазій сполучної тканини. Окрім того, труднощі виявлення типу успадкування, невизначеність клінічної симптоматики дають підставу розглядати їх як гетерогенну групу мультифакторіальних захворювань, тобто захворювань, обумовлених впливом факторів зовнішнього середовища на фоні несприятливих алельних варіантів окремих генів.

Досягнення молекулярної генетики свідчать про наявність спадкових дефектів колагену. В синтезі 28 типів колагену беруть участь 42 гени, описано понад 1300 мутацій в 23 із них [7]. Варіабельність дефектів в генах, які кодують біосинтез та деградацію колагену, компонентів міжклітинної речовини та їх численні поєднання призводять до вираженої гетерогенності і поліморфізму спадкової патології сполучної тканини. Станом на сьогоднішній день хромосомна локалізація генів визначена для більше ніж 30 захворювань. Однак, секвенована лише третина з усіх генів. Таким чином, молекулярно-генетичні дослідження структури колагену знаходяться на ініціальній стадії свого пізнання [9, 10].

Колаген є найпоширенішим структурним протеїном у популяції людей. Він представляє одну третину загальної маси білків у організмі та три чверті сухої маси шкіри і є найвагомішим компонентом екстрацелюлярного матриксу. Фундаментальна роль колагенів у організації та утриманні екстрацелюлярного матриксу визначається великим переліком захворювань людини, асоційованих із спотвореним продукуванням різних типів колагену (табл. 1).

Синдром Марфана – це аутосомно-домінантне спадкове порушення сполучної тканини. У 95 % випадків при синдромі Марфана ушкоджений ген білка фібриліну (15q21.1), який кодує мікрофібрилярний білок фібрилін-1. Мутація в гені спорідненого протеїну – фібриліну-2 – призводить до клінічних проявів марфаноїдного габітуса. На сьогодні відкрито більш ніж 200 мутацій гену фібриліну (FBN)1, а також мають значення мутації FBN2, трансформуючого фактора росту β (TGF-β) рецептора 2 [12].

Таблиця 1. Типи колагену, мутації генів та асоційовані з ними захворювання [11]

Тип колагену	Ген	Захворювання
I	COL1A1, COL1A2	Недосконалий остеогенез, синдром Елерса Данлоса – артрохалазія, остеопороз, хвороба Кафі
II	COL2A1	Остеоартроз, хондродисплазія (у т.ч. Синдром Стіклера – аутосомно-домінантний тип)
III	COL3A1	Синдром Елерса Данло – судинний тип, аневризми артерій
IV	COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6	Синдром Альпорта, сімейна поренцефалія, захворювання малих судин мозку
V	COL5A1, COL5A2	Синдром Елерса-Данло – класичний тип
VI	COL6A1, COL6A2, COL6A3	Міопатія Бетлема, вроджена м'язова дистрофія Ульріха
VII	COL7A1, COL7A2	Дистрофічна форма бульозного епідермолізу
VIII	COL8A1, COL8A2	Ендотеліальна дистрофія рогівки ока
IX	COL9A1, COL9A2, COL9A3	Остеоартроз, множинна епіфізарна дисплазія, хвороба міжхребцевих дисків, Синдром Стіклера – аутосомно-рецисивний тип
X	COL10A1	Метафізарна хондродисплазія Шміда
XI	COL11A1, COL11A2	Легка хондродисплазія, остеоартроз, нейросенсорна приглухуватість
XVII	COL17A1	Генералізований атрофічний бульозний епідермоліз
XVIII	COL18A1	Синдром Кноблоха
XXV	COL25A1	Амілоїдні утворення
XXVIII	COL28A1	Нейродегенеративні захворювання

Переглянуті у 2010 р. Гентські критерії синдрому Марфана характеризуються клінічним спрямуванням. Взамін множинних симптомів, які зустрічаються при синдромі Марфана, виділено два із

найбільшою специфічністю – дилатація або розшарування аорти та ектопія кришталика. Важливо зазначити, що визначення мутації в гені FBN1 не є обов'язковим, що пов'язане із його дороговартністю, однак набуває високої діагностичної цінності у разі його виконання [13]. Подібні до синдрому Марфана клінічні прояви мають і ряд інших синдромів та захворювань, в диференційній діагностиці яких вирішальне значення мають не лише клінічні прояви, але й чітко встановлена мутація тих чи інших генів (табл. 2).

Таблиця 2. Диференційна діагностика синдрому Марфана [13]

Синдроми і захворювання	Ген	Відмінні ознаки
Синдром Луіса-Дітца	TGFBR1/2	Розщеплення язичка або піднебіння, звивистість судин, гіпертелоризм, дифузні аневризми аорти та артерій, краніосинестоз, клишоногість, нестабільність шийного відділу хребта, тонка і бархатиста шкіра, яка легко травмується шкіра
Синдром Шпринцена-Гольдберга	FBN1	Краніосиностоз, затримка розумового розвитку
Вроджена контрактурна арахнодактилія	FBN2	Деформовані вушні раковини, контрактури
Синдром Вейля-Марчезані	FBN1 ADAMTS10	Мікро- і сферофакія, брахідактилія, малорухомість суглобів
Синдром ектопії кришталика	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Відсутні ознаки дилатації кореня аорти
Гомоцистинурія	CBS	Тромбози, затримка розумового розвитку
Сімейний синдром аневризми торакального відділу аорти	TGFBR1/2 ACTA2	Відсутні кісткові ознаки марфаноїдної зовнішності, флокули райдужки, ретикулярне ліведо
Сімейний синдром аневризми торакального відділу аорти з відкритою артеріальною протокою	MYH11	–
Синдром звивистих артерій	SLC2A10	Генералізована звивистість артерій, стенози артерій, дизморфії обличчя
Синдром Елерса Данло (судинний, артрохалазійний, кіфосколіотичний типи)	COL3A1 COL1A2 PLOD1	Аневризма артерій середнього калібру, тяжкий ступінь клапанної недостатності, тонка шкіра, стоншені рубці, типові риси обличчя

При ряді захворювань, які супроводжуються розвитком аневризми аорти (синдромі Марфана та Луіса-Дітца, IV типі синдрому Елерса Данло), встановлено наявність поліморфізму генів рецепторів TGF-β – TGFBR1 і TGFBR2. Внаслідок цього TGF-β, діючи альтернативним шляхом, виявляє ефекти, протилежні класичним, а саме: індукує апоптоз гладких м'язових клітин, сприяє трансформації фібробластів у міофібробласти, підвищенню активності матриксних металопротеїназ, деградації екстрацелюлярного матриксу [14].

Основним регулятором активності TGF-β є FBN1. Мутація FBN1 супроводжується підвищенням рівня TGF-β, що, в свою чергу, проявляється збільшенням рівнів фосфорильованих Smad2 та експресією TGF-β-чутливих екстрацелюлярних матриксних генів – Tgfbi, ендотеліну-1 (Edn1), тканинних інгібіторів металопротеїназ (Timp1). В одному з досліджень встановлено, що TGF-β антагонізм in vivo з використанням нейтралізуючих антитіл здатний запобігати змінам фенотипу клапана у мишей з дефіцитом FBN1 [15]. Окрім того, антагоніст рецептора ангіотензину II 1 типу запобігає і, ймовірно зменшує, дилатацію кореня аорти та пролапс мітрального клапана у мишей із синдромом Марфана, головним чином за рахунок зниження TGF-β-опосередкованої активації позаклітинної регульованої сигналом кінази 1/2 (ERK1/2) – головного чинника хвороби у мишей з мутацією FBN1 [16, 17].

Синдром Елерса-Данло є гетерогенною групою спадкових захворювань сполучної тканини з гіперрозтягненням шкіри, гіпермобільністю суглобів, підвищеною травматизацією тканин, кровоточивістю та фатальними розривами крупних артерій. Діагностика синдрому Елерса Данло на теперішній час базується на Вільфраншській класифікації. Залежно від клінічних проявів та генетичного підґрунтя їх розвитку виділяють шість найбільш поширених типів даного синдрому. Класичний тип обумовлений мутаціями в генах COL5A1, COL5A2 та білках α1(I)col5, α1(II)col5. Гіпермобільний тип спостерігається у осіб з мутаціями гену COL3A1, білка тенасцину X, судинний тип – гену COL3A1, білка

α1(I)col3, кіфосколіотичний тип – гену PLOD1, білка лізил-гідроксилази 1. Мутації генів COL1A1, COL1A2 і білків α1(I)COL1A2, α2(I)COL1A2 обумовлюють артрохалазію, тоді як мутації гену ADAMTS2 та дефіцит проколагенової N-протеїнази – дерматоспараксис. Класичний, гіпермобільний, судинний типи синдрому Елерса-Данло та артрохалазія успадковуються аутосомно-домінантним шляхом. Аутосомно-рецесивний тип успадкування характерний кіфосколіотичному типу та дерматоспараксису [18, 19].

Недосконалий остеогенез – це група спадкових захворювань сполучної тканини, яка характеризується підвищеною ламкістю кісток. Станом на сьогодні виділяють 12 типів хвороби. Недосконалий остеогенез I–V типів успадковується аутосомно-домінантним шляхом і викликаний мутаціями генів колагену I типу – COL1A1, COL1A2. VI–XII типи успадковуються за аутосомно-рецисивним типом і обумовлені мутаціями генів FKBP10, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH2, SP7 і SERPINF1 [13].

Пролапс мітрального клапана – це генетично детермінована мікроаномалія архітектури стулок, хорд і атріовентрикулярного кільця, пов'язана з первинним дефектом сполучнотканинного апарату мітрального клапана. Він може бути спорадичний, сімейний, або ж виникати у складі того чи іншого вродженого захворювання сполучної тканини. Внесок генетичних факторів у розвиток пролапсу мітрального клапана підтверджується результатами досліджень сімей та проявляється гетерогенністю з аутосомно-домінантним та Х-зчепленим шляхами успадкування. У випадках спорадичного пролапсу мітрального клапана станом на сьогодні доведено наявність поліморфізму генів, причетних до моделювання екстрацелюлярного матриксу, метаболізму колагену та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У таблиці 3 наведені результати наукових досліджень з вивчення мутацій та поліморфізму генів, асоційованих з розвитком пролапсу мітрального клапану.

Таблиця 3. Мутації та поліморфізм генів, асоційованих з розвитком пролапсу мітрального клапана

Когорта дослідження	Мутація та поліморфізм генів	Джерело літератури
1	2	3
Дослідження у популяції тварин		
Миші	Мутація гену FBN1	15
	Мутація генів кардіоспецифічних матриксних металопротеїназ-2 (MMP-2)	20
	Гаплоїдна мутація Adamts9	21
Кавалер Кінг Чарльз спаніелі	Локуси CFA13 та CFA14 хромосом собак	22
Дослідження у популяції людей		
1. Сімейний пролапс мітрального клапана		
Сім'ї з ідіопатичним аутосомно-домінантним шляхом успадкування пролапсу мітрального клапана	Локус хромосоми 16p11.2-p12.1 (міксоматозний пролапс мітрального клапана 1 – MMVP1)	23
	Локус хромосоми 11p15.4 (міксоматозний пролапс мітрального клапана 2 – MMVP2)	24
Сім'ї з Х-зчепленою формою пролапсу мітрального клапана (міксоматозна дистрофія клапанів)	Локус хромосоми 13q31.3-q31.2 (міксоматозний пролапс мітрального клапана 3 – MMVP3)	25
	Мутація гену фламіну А (FLNA) – хромосома Xq28	26, 27
2. Спорадичний пролапс мітрального клапана		
Когорта китайської популяції Хань, що проживає у Тайвані	Поліморфізм гену T4065C плазмового активатора урокінази (PLAU)	28
	Поліморфізм колагену IIIα1 ексону G2209A, переважно з GG генотипом	29, 30
	Поліморфізм FBN1 ексону 15 TT та ексону 27 GG	31
	Поліморфізм гену ангіотензиногену M235T, переважно з TT генотипом та T алеля Інсерція / делеція гену інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту-1 (ACE-1) хромосоми 17q23 інтрону 16	32
Популяція білих людей	Поліморфізм ангіотензину II типу 1 рецептора гену A1166C, переважно з C алеля	33
Когорта дітей Турції	Поліморфізм FBN1 56GC інтрону	34
3. Синдромальний пролапс мітрального клапана		
Синдром Марфана	Мутації генів FBN1 (хромосома 15q21.1) та TGFβR2 (хромосома 3p24ю2-p25)	

Продовження табл. 3

1	2	3
Синдром Луіса-Дітца	Мутації генів TGFβR1 та TGFβR2	13, 35
Синдром Елерса-Данло	Мутації колагену I, III, V, XI типу та тенасцину	
Синдром Стіклера	Мутації колагену II та XI типу	
Синдром Вільямса-Борена	Мутація гену еластину	
Недосконалий остеогенез	Мутація колагену I типу	
Еластична псевдоксантома	ABCC6 мутація ATP-зв'язуючого касетного протеїну	

Висновки. Досягнення молекулярної біології в розробці принципово нових методів пошуку генів-кандидатів, грунтованих на загальногеномному скринінгу алельних асоціацій, дозволяють сподіватися на те, що у майбутньому генетичні основи дисплазій сполучної тканини серця будуть розшифровані.

Перспективи подальшого дослідження. Подальші дослідження з вивчення молекулярно-генетичних основ розвитку дисплазій сполучної тканини серця у дітей визначать абсолютно нові підходи до діагностики цих захворювань, виявлення гетерозиготного носійства при ряді нозологічних форм та окреслять перспективи можливої генної терапії. Першочерговою задачею, яка забезпечить подальший успіх молекулярно-генетичних досліджень, є накопичення банку даних сімей із відносно однорідними клінічними варіантами хвороби. Отримані результати дозволять удосконалити критерії ранньої діагностики дисплазії сполучної тканини серця.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нестеренко З. В. Феномен дисплазии соединительной ткани / З. В. Нестеренко // Український медичний альманах. – 2008. – Т 11, № 4. – С. 105–109.

2. Кадурина Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – Приложение. – С. 2–5.

3. Boundoluas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st century / H. Boudoulas // Hellenic J. Cardiol. – 2002. – № 43. – P.183–188.

4. Наследственные нарушения соединительной ткани / под ред. Э. В. Земцовского // Российские рекомендации. – М., 2009. – 80 с.

5. Assadi F. Hypomagnesemia: an evidence-based approach to clinical cases / F. Assadi // Iran J. Kidney Dis. – 2010. – 4 (1). – P. 9–13.

6. Шилов А. М. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния / А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. Ю. Свиридова // Здоров'я України. – 2010. – № 20 (213). – С. 27.

7. Арсентьев В. Г. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей / В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 1. – С. 135–138.

8. Мамбетова А. М. Связь неблагоприятных факторов антенатального развития и степени тяжести недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у детей с врожденными пороками развития мочевыводящей системы / А. М. Мамбетова, Р. А. Жетишев, Н. Н. Шабалова // Детская медицина Северо-Запада. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 28–34.

9. Земцовский Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. – Санкт Петербург, 2007. – 79 с.

10. Яковлев В. М. Соединительнотканная дисплазя митрального клапана / Яковлев В. М., Карпов Р. С., Швецова Е. В. – Томск, 2004. – 140 с.

11. Symoens Sofie. Study of the role of type V collagen in heritable connective tissue diseases : thesis submitted to fulfill the requirements for the degree of Doctor (PhD) in Medical Sciences : 19.06.2012 / Sofie Symoens ; Ghent University. – G., 2012. – 152 p.

12. Recent molecular biological progress in Marfan syndrome and Marfan-associated disorders / L. G. Gao, F. Luo, R. T. Hui, X. L. Zhou // Ageing Res. Rev. – 2010. – № 9. – P. 363–368.

13. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение / Российские Рекомендации I пересмотра [Под ред. Э. В. Земцовского] // Российский кардиологический журнал – 2012. – № 1 (99). – Приложение 1. – 32 С.

14. Jeffrey A. J. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis / A. J. Jeffrey, F. G. Spinale, J. S. Ikonomidis // J. Vasc. Res. – 2009. – 46(2). – P. 119–137.

15. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Maran syndrome / C. M. Tg, A. Cheng, L. A. Myers [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – № 114. – P. 1586–1592.

16. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders / D. P. Judge, R. Rouf, J. Habashi, H. C. Dietz // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2011. – № 4. – P. 741–747.

17. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome / J. P. Habashi, D. P. Judge, T. M. Holm [et al.] // Science. – 2006. – № 312. – P. 117–121.

18. Malfait F. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type / F. Malfait, R. J. Wenstrup, A. D. Paepe // Genetics in Medicine. – 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 597–605.

19. Next generation diagnostics of heritable connective tissue disorders / A. Salam, M. A. Simpson, K. L. Stone [et al.] // Matrix Biology. – 2014. – № 33. – P. 35–40.

20. Cardiac trancgenic matrix metalloproteinase-2 expression induces myxomatous valve degeneration: a potential model of mitral valve prolapse disease / R. Mahimkar, A. Nguyen, M. Mann [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2009. – № 18. – P. 253–261.

21. Reduced versican cleavage due to Adamts9 haploinsufficiency is associated with cardiac and aortic anomalies / C. V. Kern, A. Wessels, J. McGarity [et al.] // Matrix Biol. – 2010. – № 29. – P. 304–316.

22. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels / M. B. Madsen, L. H. Olsen, J. Haggstrom [et al.] // J. Hered. – 2011. – № 102, Suppl. 1. – P. 62–67.

23. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1 / S. Disse, E. Abergel, A. Berrebi [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1999. – № 65. – P. 1242–1251.

24. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 / L. A. Freed, J. S. Jr. Acierno, D. Dai [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – № 72. – P. 1551–1559.

25. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta, M. Leyne, C. Yosefy [et al.] // Circulation. – 2005. – № 112. – P. 2022–2030.

26. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy / F. Kyndt, J. P. Gueffet, V. Probst [et al.] // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 40–49.

27. Clinical characteristics of a familial inherited myxomatous valvular dystrophy mapped to Xq28 / J. N. Trochu, F. Kyndt, J. J. Schott [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – № 35. – P. 1890–1897.

28. Association between urokinase-plasminogen activator gene T4065C polymorphism and risk of mitral valve prolapse / H. T. Chou, Y. T. Chen, J. Y. Wu, F. J. Tsai // Int. J. Cardiol. – 2004. – № 96. – P. 165–170.

29. Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse / H. T. Chou, J. S. Hung, Y. T. Chen [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2004. – № 95. – P. 299–305.

30. Association between fibrillin-1 gene exon 15 and 27 polymorphism and risk of mitral valve prolapse / H. T. Chou, Y. R. Shi, Y. Hsu, F. J. Tsai // J. Heart Valve Dis. – 2003. – № 12. – P. 475–481.

31. Association between angiotensinogen gene M235T polymorphism and mitral valve prolapse syndrome in Taiwan Chinese / H. T. Chou, J. S. Hung, Y. T. Chen [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2002. – № 11. – P. 830–836.

32. Association between angiotensin 1-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and mitral valve prolapsed syndrome / H. T. Chou, Y. T. Chen, Y. R. Shi, F. J. Tsai // Am. Heart J. – 2003. – № 145. – P. 169–173.

33. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and mitral valve prolapse syndrome / T. Szombathy, L. Janoskuti, C. Szalai [et al.] // Am. Heart J. – 2000. – № 139. – P. 101–105.

34. Fibrillin-1 gene intron 56 polymorphism in Turkish children with mitral valve prolapse / O. Ozdemir, R. Olgunturk, K. Karaer [et al.] // Cardiol. Young. – 2010. – № 20. – P. 173–177.

35. Lincoln J. Molecular and developmental mechanisms of congenital heart valve disease / J. Lincoln, K. E. Yutzey // Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol. – 2011. – № 91. – P. 526–534.

GENETIC ASPECTS OF HERITABLE DISORDERS OF CONECTIVE TISSUE OF THE HEART IN CHILDREN

©T. A. Kovalchuk

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Systemic genetically determined heritable disorder of connective tissue is a polygenic multifactorial condition that manifests itself by external and internal phenotypic characteristics and clinically significant dysplasia dependent impaired function of organs and systems. Variability of defects in the genes that encode the biosynthesis and degradation of collagen and components of intercellular substances and their numerical combinations leads to severe heterogeneity and polymorphism of heritable disorders of connective tissue of the heart. Advances of molecular biology in the development of innovative methods to search for candidate genes based on screening general genomic allelic association let's hope that in the future genetic basis of heritable disorders of connective tissue of the heart will be decrypted.

KEY WORDS: heritable disorders of connective tissue of the heart, genes mutations, genes polymorphism, children.

Отримано 06.05.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 616.72-002.77-073:615.27

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СУГЛОБІВ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

©О. Б. Комарова

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

РЕЗЮМЕ: Використання спіронолактону, який володіє протизапальними й антипроліферативними властивостями, в комплексній терапії у хворих на ревматоїдний артрит протягом 12 місяців покращує показники ультразвукового дослідження суглобів: більш виражено (на 30 %), зменшується кількість випоту в порожнину суглоба та показники розширення щілини суглоба, ефективніше зменшується товщина синовіальної оболонки та інтенсивність її васкуляризації – у 1,5 раза, що сприяє зниженню швидкості утворення пануса і гальмує утворення нових кістково-хрящових ерозій, порівняно зі стандартною терапією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ревматоїдний артрит, ультразвукове дослідження суглобів, васкуляризація, альдостерон, спіронолактон.

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) – автоімунне захворювання, що характеризується ерозивно-деструктивним процесом у суглобах, який призводить до ранньої інвалідизації хворих, зниження якості життя і характеризується низькою частотою досягнення ремісії при використанні методів стандартної базисної терапії [1]. Вивчення нових ланок патогенезу РА і розробка корекції виявлених порушень є актуальним завданням сучасної ревматології.

Відомо, що альдостерон (АЛД) має прозапальні та антипроліферативні властивості, призводячи до стимуляції експресії прозапальних цитокінів (ЦК), молекул адгезії та факторів росту [2, 3, 4]. Збільшення рівня АЛД призводить до проліферації фібробластів, пригнічуючи можливість апоптозу цих клітин у серцевому м'язі та судинах [5, 6], що також може бути одним з важливих етапів у прогресивному зростанні маси пануса та ерозії хряща. На експериментальних моделях було показано, що блокада АЛД знижувала оксидативний стрес, нормалізувала гіпертрофічне ремоделювання та рівень прозапальних ЦК [7, 8].

Ультразвукове дослідження суглобів (УЗД) дозволяє діагностувати РА на ранніх стадіях, виявляти маркери ранньої деструкції суглобів і моніторувати ефективність терапії [9, 10]. УЗД суглобів з доплером є методом візуалізації васкуляризації пануса, як предиктора кісткових ерозій, та прогнозування тяжкого перебігу РА [11, 12].

Таким чином, АЛД впливає на експресію прозапальних цитокінів, може посилювати ангіогенез, сприяти проліферації фібробластів, що веде до прогресування захворювання, тому використання блокаторів АЛД доцільне в комплексній терапії РА.

Мета дослідження: вивчити вплив комплексного лікування з використанням спіронолактону на показники УЗД суглобів у хворих на РА.

Матеріали і методи дослідження. В умовах ревматологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні було обстежено 93 хворих на РА (верифікація діагнозу згідно з критеріями ACR/EULAR, 2010) без супутньої патології. Всім пацієнтам було проведено УЗД суглобів кистей і періартикулярних структур суглобів при первинному огляді та через 12 місяців проведеної терапії.

Серед обстежених було 12 чоловіків і 81 жінка, середній вік становив (42,82±10,2) років, середня тривалість захворювання (3,82±3,43) років. У 7 (7,5 %) хворих встановлено I мінімальний ступінь активності патологічного процесу (критерії EULAR за DAS28), у 34 (36,6 %) – II ступінь, у 52 (55,9 %) – III ступінь. Рентгенологічну стадію 0 виявлено у 21 (22,6 %) хворих, I – 27 (29,03 %), II – у 32 (34,4 %) пацієнтів, III – у 13 (13,98 %). У 18 (19,35 %) хворих виявлено функціональну недостатність суглобів (ФНС) I ступеня, у 54 (58,06 %) – II, у 21 (22,58 %) – III.

Всі обстежені пацієнти методом випадкової вибірки були поділені на дві групи: I – 47 пацієнтів отримували стандартну терапію РА згідно з протоколами лікування ревматичних захворювань (Наказ МОЗ України № 676 від 12.10. 2006 р. та № 263 від 14.04.2014 р.), II – 46 пацієнтів отримували впродовж 12 місяців комплексне лікування, яке включало стандартну терапію з додаванням спіронолактону 25–50 мг на добу. Початкова доза становила 50 мг на добу тривалістю 2 тижні, потім дозу коригували залежно від вмісту калію в сироватці крові. Пацієнти I і II груп статистично не відрізнялися за клініко-демографічними показниками до лікування.

Методика УЗД суглобів, розроблена робочою групою Асоціації ревматологів України і затверджена МОЗ України в 2008 р. [10], включала оцінку суглобових поверхонь (наявність кіст, ерозій, інших дефектів), наявність випоту, розмір щілини суглоба (СЩ), товщину синовіальної оболонки (СО), оцінку навколосуглобових структур в режимі сірої шкали і при використанні енергетичного доплерівського дослідження. УЗД суглобів прово-

дилося за допомогою ультразвукового апарату «ESAOTE MyLAB40» (Нідерланди) з лінійним датчиком 7 см і частотою 7,5 Мгц. Оцінка васкуляризації СО проводилась за методикою, запропонованою M. Hau et al. (1999), що включає 3-бальну шкалу: 0 балів – відсутність візуалізації пануса / кольорових сигналів на отриманому зображенні в аналізованій ділянці, 1 – незначно візуалізований панус та / або поодинокі кольорові сигнали, 2 – помірна візуалізація пануса або помірна кількість кольорових сигналів, 3 – максимальна візуалізація пануса та/або висока щільність кольорових сигналів.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в системі Statistica, версія 8.0 (StatSoft., USA). Використовували критерій χ^2, відмінності вважали достовірними при $p \le 0,05$.

Результати й обговорення. Показники УЗД суглобів до і після лікування в досліджуваних групах хворих на РА відображені у таблиці 1.

Таблиця 1. Ультразвукові показники суглобів в групах дослідження, n (%)

Ультразвукові показники, %	I група (n=47)		II група (n=46)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Зміни ЩС, n – звуження – розширення	43 (93,5) 7 (15,2) 36 (78,3)	35 (76,1)* 6 (13,04) 28 (60,9)	42 (89,4) 8 (17,02) 34 (72,3)	29 (61,7)* 6 (12,8) 23 (48,9)*
Випіт в порожнину суглоба, n	42 (91,3)	33 (71,7)*	41 (85,1)	24 (50,1)*#
Зміни СО, n (%): – потовщення – наявність кровотоку	 41 (89,1) 27 (57,4)	 32 (69,6)* 19 (41,3)	 40 (85,1) 28 (59,6)	 29 (61,7)* 17 (36,2)*
Наявність пануса, n	38 (82,6)	40 (86,9)	39 (82,98)	31 (65,96)#
Кістково-хрящові ерозії, n	28 (60,87)	32 (69,56)	31 (65,96)	31 (65,96)
Теносиновіти, n	29 (63,04)	19 (41,3)*	27 (57,4)	16 (34,04)*

Примітка: * – відмінності достовірні між УЗ показниками до і після лікування в межах однієї групи; # – відмінності достовірні між УЗ показниками після лікування між двома обстеженими групами.

При аналізі динаміки показників було встановлено: зміну ЩС після лікування спостерігали в обох групах (χ^2=4,13, p=0,04; χ^2=8,29, p=0,004, відповідно), проте у II групі відмінність була більш достовірною за рахунок зменшення показника розширення ЩС (χ^2=4,46, p=0,035). Випіт у порожнину суглоба зменшувався в обох групах: I (χ^2=4,62, p=0,032) і II (χ^2=12,7, p<0,001), але показник після лікування у II групі достовірно відрізнявся від ідентичного у I групі (χ^2=3,94, p=0,045).

Регрес товщини СО після лікування був відзначений в обох групах (χ^2=4,25, p=0,04; χ^2=5,45, p=0,02, відповідно), однак інтенсивність кровотоку достовірно зменшувалася тільки в II групі (χ^2=4,26, p=0,04). Вогнища васкуляризації за шкалою M. Hau et al. після лікування перерозподілялися в обох групах (рис. 1), проте статистично достовірним було збільшення кількості пацієнтів з оцінкою у 0 балів після лікування у II групі (χ^2=4,22, p=0,04).

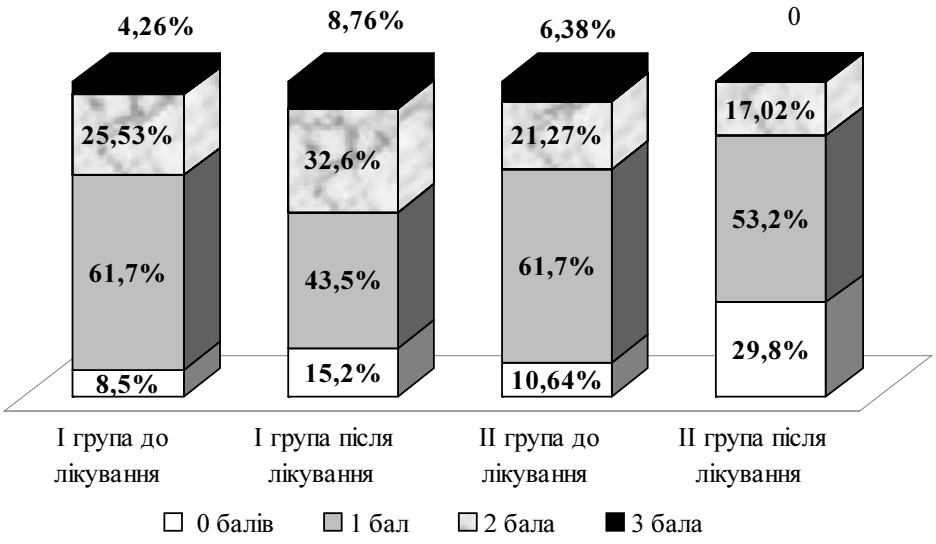


Рис. 1. Динаміка оцінки гіперваскуляризації СО в досліджуваних групах.

При оцінки васкуляризації СО після лікування в I групі (рис. 1) була тенденція до збільшення числа пацієнтів з 0 балами (χ^2=0,41, p=0,52), за рахунок зниження кількості пацієнтів з оцінкою у 1 бал (χ^2=2,13, p=0,14), однак зміни були недостовірні. Так само відзначалось недостовірне збільшення числа пацієнтів з оцінкою у 2 і 3 бали (χ^2=0,2, p=0,65; χ^2=0,18, p=0,67 відповідно). У II групі після лікування достовірно збільшилася кількість пацієнтів з оцінкою у 0 балів (χ^2=4,22, p=0,04) за рахунок зменшення числа пацієнтів з оцінкою у 1, 2 і 3 бали (χ^2=0,39, p=0,53; χ^2=0,07, p=0,8; χ^2=1,38, p=0,24 відповідно), відмінності були статистично недостовірні.

Позитивна динаміка спостерігалася в оцінці теносиновіту в обох групах після лікування (χ^2=3,9, p=0,048; χ^2=4,29, p=0,038 відповідно), однак між групами відмінностей встановлено не було. Кількість хворих з панусом достовірно зменшувалася після лікування у II групі, порівняно з I групою (χ^2=4,57, p=0,032). Кількість пацієнтів з ерозіями у II групі після лікування не змінювалася, а в I групі у 4 (9 %) пацієнтів з'явилися нові кістково-хрящові ерозії, що не були зафіксовані до початку лікування.

Таким чином, комплексна терапія з додаванням спіронолактону протягом 12 місяців позитивно впливає на динаміку показників УЗД суглобів у хворих на РА, а саме, значніше зменшуються випіт в порожнину суглоба і розширення щілини суглоба, ефективніше зменшуються товщина синовіальної оболонки та інтенсивність її васкуляризації, що сприяє зниженню швидкості утворення пануса і гальмує появу нових кістково-хрящових ерозій, порівняно зі стандартною терапією. Антагоніст рецепторів мінералокортикоїдів – спіронолактон – за рахунок своїх протизапальних і антипроліферативних властивостей [7, 8] сприяє зменшенню запально-ексудативних реакцій, процесів проліферації і ангіогенезу при РА.

Висновки. Використання спіронолактону в комплексній терапії РА протягом 12 місяців значно покращує показники УЗД суглобів:

– На 30 % зменшуються випіт в порожнину суглоба і розширення щілини суглоба;

– знижується в 1,5 раза гіперваскуляризація СО;

– призводить до регресу пануса, що, в свою чергу, перешкоджає утворенню нових кістково-хрящових ерозій. У групі стандартної терапії, без використання спіронолактону, у 9 % хворих були виявлені нові ерозії.

У перспективі необхідні подальші, більш детальні дослідження взаємозв'язку клініко-лабораторно-інструментальних показників і рівня альдостерону у хворих на ревматоїдний артрит.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нейко Є. М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин, О. В. Штефюк // Укр. Ревмат. Журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 35–39.

2. Aldosterone-Stimulated SGK1 Activity Mediates Profibrotic Signaling in the Mesangium / Y. Terada, K. Hitoshi, K. Takahiko [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19(2). – P. 298–309.

3. Aldosterone activates endothelial exocytosis / Jeonga Youngtae, Chaupina Damian F., Matsushitaa Kenji [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106. – P. 3782–3787.

4. Seredyuk V. Role of Aldosterone, Mitogenic Growth Factors, Apoptosis Inducers and Pulmonary Arterial Hypertension in the Formation and Progression of Chronic Pulmonary Heart Disease / V. Seredyuk // The Pharma Innovation Journal. – 2013. – Vol. 2 (5). – P. 36–40.

5. Fiebeler A. The mineralocorticoid receptor and oxidative stress / A. Fiebeler, F. C. Luft // Heart Fail. Rev. – 2005. – Vol. 10(1). – P. 47–52.

6. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via MR-independent action involving the consecutive activation of Ga13, c-Src, the IGF-I receptor, and PI3 kinase/ Akt. JBC / B. Severa, Y. Wang, F. Mitts Thomas [et al.] // Papers in Press. Published on April 16, 2009.

7. Effects of spironolactone on human blood mononuclear cells: mineralocorticoid receptor independent effects on gene expression and late apoptosis induction / S. S. Ulrik, S. Sonder, M. Mikkelsen [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 148(1). – P. 46–53.

8. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients / C. Savoia, R. M. Touyz, F. Amiri, E. L. Schiffrin //Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 432–439

9. Labanauskaite G. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue / G. Labanauskaite, V. Sarauskas // Medicina (Kaunas). – 2003. –Vol. 39 (5). – P. 480–483.

10. Коваленко В. М. Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату : метод. рекомендації / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – Київ, 2008. – 40 с.

11. Назаренко Г. И. Возможности ультразвукового исследования в оценке активности воспалительного процесса и эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом / Г. И. Назаренко, И. Б. Героева, А. Н. Хитрова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 5. – С. 83–91.

12. Taylor P. C. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy / P. C. Taylor // Rheumat. – 2005. – Vol. 44 (6). – P. 721–728.

DYNAMIC PARAMETERS OF ULTRASOUND OF JOINTS AFTER COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

©O. B. Komarova

SI «Luhansk State Medical University»

SUMMARY. Spironolactone possesses anti-inflammatory and anti-proliferative effects, it used in the complex therapy of rheumatoid arthritis to improved ultrasound of joints: regressed the effusion in joints cavity and reduced expansion of the joints space on 30 %, reduced the thickness of the synovial membrane and the degree of vascularisation in 1.5 times, thereby reducing the rate formation of pannus and inhibits the formation of bone and cartilage erosions comparing to standard therapy.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, ultrasound of joints, vascularisation, aldosterone, spironolakton.

Отримано 03.11.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 663.2: 617.735: 616.831.711

АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНПЕРОКСИДАЗИ ТА ГЛУТАТІОНРЕДУКТАЗИ В СІТКІВЦІ ОКА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ДЕЛЬТА-СОН ІНДУКУЮЧОГО ПЕПТИДУ

©Н. В. Кресюн

Одеський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. У щурів лінії Вістар застосуванням стрептозотоцину (50,0 мг/кг, в/очер.) моделювали цукровий діабет. Через 1,5 місяця з моменту введення стрептозотоцину в тканині сітківки ока активність глутатіонпероксидази зменшувалась на 42,0 % і глутатіонредуктази – на 33,0 % порівняно з відповідними показниками у інтактних щурів. Застосування дельта-соніндукуючого пептиду (ДСІП) в дозі 50,0 мкг/кг, в/очер. кожну другу добу впродовж місяця запобігало ефекту зниження активності антиоксидантних ферментів у щурів із експериментальним діабетом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стрептозотоцин, діабетична ретинопатія, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, дельта-соніндукуючий пептид.

Вступ. Діабетична ретинопатія (ДР) виникає в результаті комплексного ураження сітківки ока, що є наслідком розвитку діабетичної капіляропатії [1, 2]. Одним із провідних патогенетичних механізмів виникнення та розвитку капіляропатії та подальших порушень є активація перекисного окиснення ліпідів, поява пероксинітриту, як результату залучення ендогенної системи оксиду азоту в патогенетичні механізми комплексних формування ДР [3]. Завдяки провідній ролі перекисного окиснення, застосування антиоксидантів може бути одним із патогенетично виправданих лікувальних заходів при цукровому діабеті, який спрямований на запобігання ускладненням, у тому числі ДР [1, 3].

Було встановлено, що дельта-соніндукуючий пептид (ДСІП) забезпечує нейропротекторну дію на моделях ішемічного ушкодження нервової тканини, викликає ефект збільшення активності антиоксидантних механізмів на рівні клітин та тканин [4]. Через це доцільним є використання ДСІП з метою запобігання розвитку ДР, що раніше не досліджувалось [1].

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей активності антиоксидантних ферментів – глутатіонпериоксидази (ГПО) (КФ 1.11.1.9) та глутатіонредуктази (ГР) (КФ 1.8.1.7) у щурів за умов моделювання цукрового діабету шляхом застосування стрептозотоцину (СТЗ), а також динаміки їх активності на тлі застосування ДСІП.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконані за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували за стандартних умов віварію ОНМедУ. Дослідження проводили згідно з вимогами GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 г.). Кожну третю добу проводили визначення маси тіла тварин.

Експериментальний цукровий діабет відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного застосування СТЗ натщесерце в дозі 55,0 мг/кг ("Sigma Aldrich.ru" Москва), який розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (pH 4,5).

Через один та два тижні з моменту застосування СТЗ у щурів в венозній крові, яку отримували із хвостової вени, визначали вміст глюкози і в подальших дослідженнях спостерігали тільки тих щурів, у яких вміст глюкози складав більше 300 мг/Л [2]. Дослідження вмісту глюкози здійснювали о 9.00, за умов вільного доступу експериментальних тварин до їжі та води протягом нічного періоду часу. Впродовж всього періоду спостереження щурам застосовували інсулін (0–2 од п/к два – п'ять разів на тиждень) [2].

Експериментальних тварин поділяли на наступні групи: 1) контроль – інтактні щури (11 тварин); 2) щури з модельованим застосуванням СТЗ діабетом (11 щурів); 3) тварини з діабетом, яким застосовували ДСІП ("Sigma Aldrich.ru" Москва) в дозі 50,0 мкг/кг, в/очер. один раз на тиждень (10 щурів); 4) щури, яким застосовували введення ДСІП в дозі 50,0 мкг/кг, в/очер. кожну другу добу (10 тварин).

На 15 добу з моменту застосування СТЗ і впродовж наступних чотирьох тижнів о 9.00 здійснювали введення ДСІП. Групі контролю кожну другу добу в/очер вводили 0,9% фізіологічний розчин NaCL.

Після закінчення спостереження здійснювали евтаназію і у декапітованих тварин видалені тканини заморожували та зберігали у рідкому азоті. Видалені тканини сітківки промивали фосфатним буферним розчином з метою видалення компонентів крові і гомогенізували в 0,1 М фосфатного буфера (pH 7,0) виходячи із розрахунку 1:10 (вага/ об'єм). Гомогенізовані зразки центрифугували впродовж 15 хв при 13000 об/хв і температурі + 4 °С. Активність ГПО (GSH/хв/мг білка, нМ) визначали за [5] та ГР (NADPH/хв/мг білка, нМ) – за [6]. Концентрацію білка визначали за методом [7].

Результати дослідження обробляли статистично з використанням методу ANOVA та тесту Newman-Keuls.

Результати й обговорення. Після закінчення експерименту маса тіла щурів групи контролю збільшувалась, порівняно з початком експерименту, на 36,2 % і склала (297±18,3) г. Збільшення маси тіла щурів із використанням ДСІП склало 25,8 % та 21,3 % при використанні препарату кожну другу добу та один раз на тиждень відповідно, порівняно з показником в групах до початку спостереження (P<0,05). В той же час, в групі щурів із модельованим діабетом за відсутності використання ДСІП аналогічний показник склав 10,7 % (P>0,05). У всіх групах у щурів із модельованим цукровим діабетом вміст глюкози в крові перевищував відповідний показник у інтактних щурів в 3,3–4,4 раза (P<0,05).

Активність ГПО у інтактних тварин склала (1,05±0,09) нМ, в той час як у щурів із діабетом за відсутності лікування цей показник був меншим на 42,0 % (P<0,05) (рис. 1). За умов застосування ДСІП (50,0 мкг/кг, в/очер., однократно на тиждень) активність ГПО у щурів із діабетом була на 18,0 % більшою, порівняно з такою в групі щурів із діабетом без лікування (P>0,05) і при цьому залишалась на 31,4 % меншою, порівняно з такою в групі інтактних щурів (P<0,05). На тлі більш частого застосування ДСІП (кожну другу добу) активність ГПО зростала, порівняно з такою в групі щурів із діабетом без лікування на 59,0% (P<0,05) і при цьому була на 7,6 % меншою, порівняно з аналогічним показником в групі контролю (P>0,05) (рис. 1).

Активність ГР у тканині сітківки щурів з діабетом за відсутності лікування склала (9,85±0,11) нМ (рис. 2) і була на 33,0 % меншою від аналогічного показника в групі інтактних щурів (P<0,05). Досліджуваний показник у групі щурів із діабетом та на тлі використання ДСІП з частотою один раз на тиждень був на 16,8 % більш високим, порівняно з таким у щурів із діабетом без використання лікувальних заходів (P>0,05). На тлі більш частого використання ДСІП (кожну другу добу) активність ГР зростала, порівняно з такою у щурів з діабетом за відсутності лікування, на 31,5 % (P<0,05) і одночасно залишалась на 10,9% меншою, порівняно з аналогічним показником в групі інтактних щурів (P>0,05) (рис. 2).

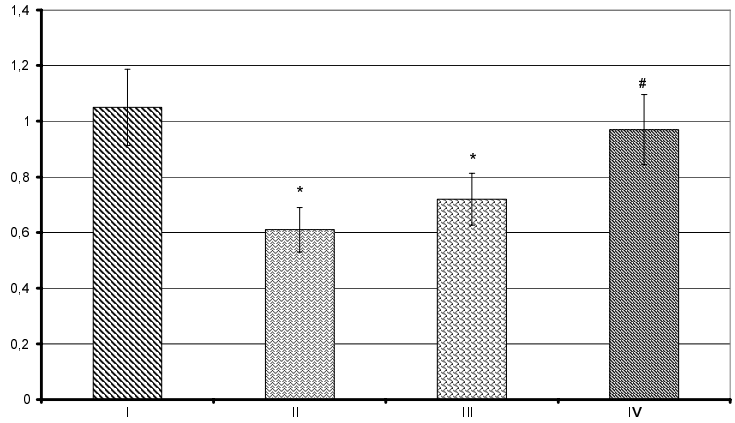


Рис. 1. Активність глутатіонпероксидази в тканині сітчастої оболонки ока щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом на тлі застосування ДСІП. По осі ординат: активність глутатіонпероксидази (GSH/хв/мг білка, нМ); по осі абсцис – I – інтактні щури; II – щури із експериментальним діабетом; III – СТЗ – індукований діабет+ ДСІП в дозі 50,0 мг/кг, в/очер, один раз на тиждень; IV – СТЗ-індукований діабет + ДСІП в дозі 50,0 мг/кг, в/очер, один кожну третю добу.
* – P<0,05 порівняно з показником в групі інтактних щурів; # – P<0,05 – порівняно з показником у щурів із модельованим застосуванням СТЗ діабетом.

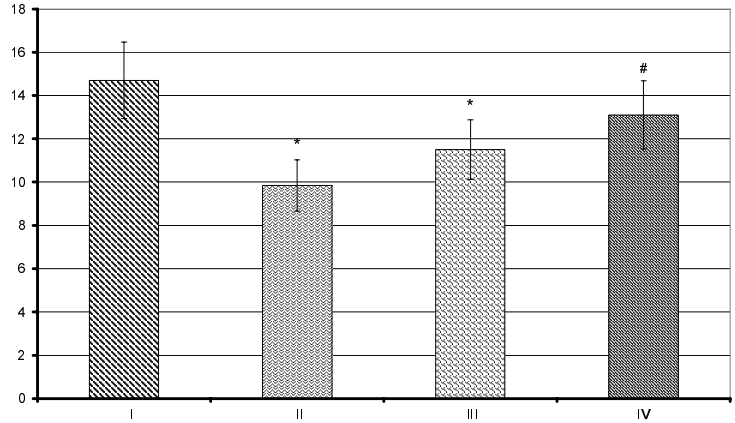


Рис. 2. Активність глутатіонредуктази в тканині сітчастої оболонки ока щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом на тлі застосування ДСІП. По осі ординат: активність глутатіонредуктази (NADPH/хв/мг білка, нМ); по осі абсцис – ті ж позначки, що й на рисунку 1.
* – P<0,05 порівняно з показником в групі інтактних щурів; # – P<0,05 – порівняно з показником в групі щурів з експериментальним діабетом.

Отримані результати засвідчили, що у щурів з експериментальним цукровим діабетом, який було викликано застосуванням стрептозотоцину, в тканині сітківки ока спостерігаються виразні порушення з боку активності ферментів, які забезпечують інактивацію перекисних сполук за залежним від синтезу глататіону шляхом. У щурів через півтора місяця з моменту застосування стрептозото-

цину реєструвалась знижена активність глутатіонпероксидази, яка зменшувалась, порівняно з такою у інтактних щурів, на 42,0 %, а також глутатіонредуктази – на 33,0 %. Подібний результат відповідає даним [3], які також встановили патогенетичну роль недостатності антиоксидантної ферментативної активності в патогенезі діабетичної ретинопатії.

В нашому дослідженні встановлено протектоний вплив ДСІП у відношенні до діабет-провокованих порушень активності ГПО та ГР в тканині сітківки. Виразність терапевтичного впливу залежала від частоти застосування ДСІП і була вищою при використанні нейропептиду кожну другу добу. Цей факт збігається з раніше отриманими результатами, які свідчать про те, що нейротропні впливи ДСІП зберігаються у термін до двох діб з моменту його системного застосування [4]. Можна припустити, що за умови використання ДСІП відбувається посилення процесу відновлення тіолових груп, у тому числі і посилення синтезу глутатіону, що може бути основою антиоксидантних впливів цього нейропептиду [4]. Також можливі механізми подібних ефектів можуть бути і вторинними, оскільки за умови застосування ДСІП спостерігаються неспецифічні протизапальні ефекти, пов'язані зі зниженням активності прозапальної цитокінової системи, посилення впливів якої має своїм наслідком збільшення прооксидантних ефектів.

Протекторні впливи ДСІП у відношенні до активності ГТР та ГР спостерігались на тлі гіперглікемії, а також супроводжувались більш виразним, порівняно з щурами із нелікованим діабетом, збільшенням маси тіла експериментальних тварин. У цьому відношенні важливо зазначити, що основним механізмом зменшення маси тіла у діабетичних тварин є підвищення утворення сечовини, виразна дегідратація з втратою електролітів на тлі підвищення діурезу [3]. В результаті дегідратації тканин виникає підвищений ліполіз з вивільненням вищих жирних кислот з депо ліпідів і наступним утворенням кетонових тіл – ацетоацетату та бета-оксибутирату. В свою чергу, кетонові тіла викликають підвищення діурезу, що складає своєрідний замкнутий цикл патогенних впливів [2].

Розглядаючи можливі механізми впливу ДСІП на масу тіла щурів слід підкреслити, що ДСІП підвищує вміст та продукцію соматотропного гормону [4]. Підвищена дія останнього може знаходитися в основі більш ефективного збереження маси тіла. Крім того, для дії ДСІП характерним є загальноадаптивний характер впливу, запобігання стресу, що своїм наслідком має зменшення катаболічних ефектів та підвищення анаболічних метаболічних механізмів.

Висновки. 1. Розвиток ретинопатії при стрептозотоцин-індукованому діабеті у щурів супроводжується зниженням активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази в сітківці ока.

2. Застосування дельта-соніндукуючого пептиду (50,0 мкг/кг в/очер. кожну другу добу протягом місяця) запобігає викликаному діабетом зменшенню активності антиоксидантних ферментів в тканині сітківки ока.

Перспективи подальших досліджень. Передбачається дослідити клінічну ефективність застосування дельта-соніндукуючого пептиду у хворих на діабетичну ретинопатію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кресюн Н. В. Патофизиологические механизмы формирования диабетической ретинопатии и обоснование подходов к ее терапии / Н. В. Кресюн // Интегративная антропология. – 2013. – № 1(21). – С. 43–48.

2. Al-Malki A. L. Oat attenuation of hyperglycemia-induced retinal oxidative stress and NF-κκB activation in streptozotocin -induced diabetic rats/ A. L. Al-Malki // Hindawi Publishing Corporation. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume. 2013, http://dx.doi.org/10.1155/2013/983923

3. Полифенолы виноградных вин предупреждают накопление нитротирозина и активацию parp-1 в сетчатке глаза крыс со стрептозотоцин- индуцированным сахарным диабетом / В. Р. Дрель, А. Р. Гнатуш, А. Я. Яланецкий [и др.] // Мед. химия. – 2010. – Т. 1(42). – С. 2–33.

4. Войтенков В. Б. Дельта-сониндуцирующий пептид: итоги и перспективы / В. Б. Войтенков, И. И. Михалева // LAP Lambert Academic Publishing. – Saarbrucken, 2011. – 220 с.

5. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в еритроцитах / В. М. Моин // Лаб. дело. – 1986. – Т. 12. – С. 124–126.

6. Goldberg D. M. Methods of Enzymatic Analysis, 3rd ed. Weinheim // Verlag Chemie. – 1983. – Vol. 5(3). – P. 258–265.

7. Protein measurement with the folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Tarr, R. J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – №. 1. – P. 265–275.

GLUTATHIONEPEROXIDASE AND GLUTATHIONEREDUCTASE ACTIVITY IN RETINA UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES AND DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE ADMINISTRATION

©N. V. Kresyun

Odesa National Medical University

SUMMARY. The model of sugar diabetes was induced in Wistar rats via i.p. streptozotocin (50.0 mg/kg) administration. In 1.5 months from the moment of streptozotocin the activity of glutathioneperoxidase in retinal tissue was reduced by 42.0 % and such one of glutathionereductase – by 33.0 % when compared with corresponded data in intact rats. Administrations of delta-sleep inducing peptide (50.0 mcg/kg, i.p.), performed every second day during one month was followed by the protection from the diabetes- induced reduction of antioxidant enzymes activity.

KEY WORDS: streptozotocin, diabetes retinopathy, glutathioneperoxidase, glutathionereductase, delta-sleep inducing peptide.

Отримано 11.06.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*
УДК 611.428.018.1 – 053.31+[618.29+618.33]-097.1

ЛЕКТИНРЕЦЕПТОРНИЙ АПАРАТ ІНТЕРДИГИТУЮЧИХ КЛІТИН ПАРАКОРТИКАЛЬНОЇ ЗОНИ ЛІМФАТИЧНОГО ВУЗЛА

©О. Г. Кущ

Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Емпіричним шляхом підібрано лектин, що специфічно виявляє інтердигитуючі клітини паракортикальної зони. Ним виявився лектин виноградного слимака (HPA), що є лігандом до залишків αNAcDGal. В Т-зоні шириною 10–15 мкм локалізуються HPA$^+$-клітини у вигляді ланцюжка, ніби маркуючи паракортикальну зону. HPA$^+$-дендритні клітини мають розміри соми до 5–7 мкм, від якої виходять 4–7 відростків, що мають звивистий характер. Наявність відростків є морфологічним проявом тісної взаємодії HPA$^+$-клітин з клітинами їх мікрооточення. За морфологією антигенпрезентуючі клітини зірчастої форми і нібито їх міцно затиснено між 9–12 клітинами. Максимальна кількість HPA$^+$-інтердигитуючих клітин трахеобронхіального лімфатичного вузла щурів спостерігається на 7 добу після народження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лімфатичний вузол, інтердигитуючі клітини, лектин виноградного слимака

Вступ. Для паракортикальної зони характерні особливі, строго специфічні клітини строми – інтердигитуючі клітини, які вперше були описані на даній території лімфатичних вузлів у кроля J. T. Veldman (1970), K. Lennert і H. K. Mьller-Hermeling – у людини (1975) і A. Frieb (1976) – у щурів [1, 2, 3]. Ці клітини у людини і тварин мають ряд загальних морфологічних ознак. Найбільш характерні ультраструктурні особливості: 1) наявність на їх поверхні довгих пальцеподібних цитоплазматичних відростків, що заходять між відростками сусідніх клітин; 2) цитоплазма низької електронної щільності з розвинутим ендоплазматичним ретикулом; 3) ядро неправильної форми з глибокими інвагінаціями [9].

Питання про функції інтердигитуючих клітин паракортикальної зони лімфатичного вузла на сьогодення продовжує вирішуватися. Експерименти A. Frieb з уведенням щурам через черевну аорту рутенієвого червоного та пероксидази хрону показали, що дані клітини, на відміну від моноцитів, не здатні до фагоцитозу. E. Kaiserling, K. Lennert (1974) висловили припущення, що інтердигитуючі клітини можуть фіксувати на своїй поверхні антиген і брати участь в реакціях клітинного імунітету [4]. За думкою A. Frieb, J. E. Veldman, глікопротеїди, що синтезуються даними клітинами, діють як гуморальний фактор для стимуляції лімфоцитів, що їх оточують, сприяючи їх рециркуляції. Пальцеподібні відростки, що тісно контактують з лімфоцитами, є морфологічним проявом тісної взаємодії цих двох типів клітин.

Таким чином можна вважати, що функція інтердигитуючих клітин паракортикальної зони лімфатичного вузла – створення мікросередовища, що підтримує диференціацію і проліферацію лімфоцитів.

Космачева С. М. зі співавторами (2006) показали, що in vitro під дією α-ІФН в комплексі з ГМ-КСФ з наступною стимуляцією бактеріальними ліпополісахаридами відбувається формування дендритних клітин з моноцитів крові людини, що підтверджується морфологічно, генофенотипічно за зростанням експресії CD83 рецепторів, посиленням проліферації змішаної культури алогенних лімфоцитів [5].

За більш сучасними даними – Cheong C. та інших (2010), в експерименті були описані дендритні клітини паракортикальної зони за походженням з моноцитів крові. Автори назвали їх «танцюючими клітинами–зірками», тому що побачили їх як клітини з відростками, якими вони обіймали Т-лімфоцити [6].

Згідно з ензимогістохімічною класифікацією, за даними K. Lennert і H. K. Muller-Hermeling (1974) інтердигитуючі клітини виявляють активність аденозинтрифосфатази, що притаманно всім антигенпрезентуючим клітинам.

Таким чином, синонімами інтердигитуючих клітин паракортикальної зони є макрофаг з відростками, моноцитарні дендритні клітини.

Повне диференціювання моноцитарних дендритних клітин в типові дендритні клітини та їх локалізація в Т-залежній зоні відбувається через L-селектин і CCR7. Вірогідно, не останню роль в даному процесі відіграють рецептори до лектинів на поверхні цитоплазматичної мембрани антигенпрезентуючих клітин, але до сьогодні недостатньо вивченим є питання лектинового рецепторного апарату даних клітин. Не достатньо досліджено, яку роль відіграють ті чи інші вуглеводовмісні рецептори дендритних клітин паракортикальної зони лімфатичного вузла в процесах розпізнавання антигенів, контактах з Т-лімфоцитами, регуляції адгезії до ендотелію високопризматичних венул, контролю їх руху по сітці фібробластичних ретикулярних клітин.

Мета дослідження. Вивчити рецепторний апарат інтердигитуючих клітин паракортикальної

зони трахеобронхіального вузла лектингістохімічним методом.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження стали бронхолегеневі лімфатичні вузли білих щурів на 1, 7, 14, 21, 30 доби після народження. Забір біологічного матеріалу здійснювали у декапітованих тварин згідно з законодавчими правилами «Європейської конвенції з захисту тварин, які використовуються в експериментах та науці». Для виготовлення гістологічних препаратів орган фіксували в рідині Буена, витісняли воду з батареї спиртів, заливали у суміш віск, каучук, парафін. Виготовляли гістологічні зрізи. Проводили лектингістохімічну реакцію з використанням набору «Лектинтест» (м. Львів) із застосуванням панелі лектинів. Ядра клітин дофарбовували метиленовим зеленим. Підраховували кількість тіл клітин на умовну одиницю площі – 10000 мкм^2, застосовуючи морфометричну сітку С. Б. Стефанова. Результати підрахунків обробляли статистичним методом.

Результати й обговорення. Емпіричним шляхом підібрано лектин, що специфічно виявляє антигенпрезентуючі клітини паракортикальної зони. Ним виявився лектин виноградного слимака (HPA), що є лігандом до залишків αNAcDGal. Цікавим є факт, що фолікулярні дендритні клітини В-зони лімфатичних вузлів виявлялися лектином арахісу, який розпізнає D-галактозу [12]. Клітини Лангерганса в шкірі також виявляються лектином арахісу [13]. В інших органах, наприклад в плаценті, антигенпрезентуючі клітини виявляються лектином конконоваліном А, що розпізнає маннозні залишки [14]. У чому, в такому випадку, полягає неоднозначність виявлення антигенпрезентуючих клітин лектинами: в їх походженні, морфофункціональному стані?

Досліджуючи структуру лімфатичного вузла на гістологічних препаратах після постановки лектиногістохімічного методу з використанням лектину виноградного слимака встановлено, що клітини коркової і мозкової зон не несуть хромогенної мітки, тому мають однотипний світлий відтінок. Розрізняються дані зони за наявністю синусів в мозковій частині лімфатичного вузла. Паракортикальна зона знаходиться на межі з мозковою зоною. Вздовж цієї межі, розташованої трохи нижче середньої лінії лімфатичного вузла, в зоні шириною 10–15 мкм локалізуються HPA$^+$-клітини у вигляді ланцюжка. Саме HPA$^+$-клітини ніби маркують паракортикальну зону. HPA$^+$-дендритні клітини мають розміри соми до 5–7 мкм, від якої виходять 4–7 відростків, що мають звивистий характер. Наявність відростків є морфологічним проявом тісної взаємодії HPA$^+$-клітин з клітинами їх мікрооточення. За морфологією антигенпрезентуючі клітини – зірчастої форми і нібито їх міцно затиснено між 9–12 клітинами. Подібну морфологію і топографію макрофагів в цій зоні мезентеріального лімфатичного вузла описав М.З. Бахшинян (1989) [7]. За його даними, в лімфатичному вузлі на 3–7 дні експерименту, після імунізації тварин еритроцитами барана, макрофаги зустрічаються в синусах, в паракортикальній зоні і завжди знаходяться в тісному контакті з лімфоцитами. Найчастіше вони трикутної форми з витягнутими звивистими відростками. Кількість їх в експерименті була більшою (0,0114±0,0010 од./0,4 см^2), ніж в контролі (0,047±0,010), що вказує на активацію імунної відповіді. За оригінальними дослідженнями, кількість HPA$^+$-клітин в нормі становить (3,89±0,33) на умовну одиницю площі.

Нашарування часточок бензидину відбувалося по поверхні цитоплазматичної мембрани досліджуваних клітин, тому, залежно, від інтенсивності нашарувань, клітини мають світло-коричневий або темно-коричневий колір. Цитоплазма також коричневого кольору. Ядро – світло-зеленого відтінку, неправильної форми. Клітини розташовувалися одна від іншої на відстані до 10–15 мкм. Встановлюється враження, що клітини контактують одна з одною в цьому візуальному ланцюжку за допомогою відростків.

Глікокалікс виявлених HPA$^+$-антигенпрезентуючих клітин утримує в собі кінцеві залишки N-ацетил-D-галактози (DGalNAc), що може бути основою молекулярного механізму розпізнавання чужорідних макромолекул, як циркулюючих ізольовано в складі тканинної рідини, так і пов'язаних з поверхнею лімфоцитів. Таким чином, концентруючись у великій кількості на поверхні цитоплазматичної мембрани моноцитарних антигенпрезентуючих клітин, αNAcDGal-залишки беруть участь у зв'язуванні і розщеплені ядерної ДНК, опсонізації бактерій і мертвих клітин. Тому можна вважати, що дендритним клітинам паракортикальної зони більш властива антигенпрезентуюча, ніж фагоцитуюча функція [8]. Також відомо, що лектин виноградного слимака зв'язується О-зв'язком з α-GalNAc, а також розпізнає галактозу (β1-3) Gal і α-GlcNAc, тобто моноцитарні антигенпрезентуючі клітини, як і класичні антигенпрезентуючі клітини, здатні презентувати два типи білків – глікозильовані і неглікозильовані, представляти інформацію CD8$^+$-CD4$^+$-лімфоцитам у відповідь на антигенну ліпополісахаридну стимуляцію [10].

Особливістю антигенпрезентуючих клітин є те, що їх цитоплазматична мембрана багата глікокон'югантами, які утримують різноманітні термінальні нередуковані вуглеводні залишки, що тісно пов'язано з функцією протеосом, і, які є рецепторами до лектину арахісу, сої, виноградного слимака, конконоваліну А. Протеосоми – мультикаталітичні високомолекулярні ендопротеази, які відіграють провідну роль у процесингу антигенів. Засіб процесування детермінується спектром протеаз і тим

самим специфічним типом рецептора, активація якого ініціює синтез протеаз для презентації розпізнаного імуногена.

З отриманих даних видно, що при процесуванні вуглеводів в цитоплазматичній мембрані інтердигитуючих клітин, на відміну від фолікулярних дендритних клітин, відбувається додаткове сіалування вуглеводних рецепторів. Відомо, що сіалування рецепторів пов'язане із зростанням міграційних характеристик клітин [15]. Вірогідно, в ході еволюції виникла функціональна спеціалізація рецепторів, що виявляються різними лектинами, заснована на різній інтенсивності міжмолекулярних взаємодій кінцевих вуглеводних залишків між різними типами клітин, що, не виключено, залежить від природи антигену і що визначає тип імунної відповіді.

За даними Cheong Ch. із співавт. (2010) в паракортикальній зоні лімфатичних вузлів були виявлені моноцитарні антигенпрезентуючі клітини, що емігрували інтравенозно у відповідь на мікробну стимуляцію, але мали рецептори до маннози. За власними дослідженнями маннозопозитивних дендритних клітин не було виявлено на дендритних клітинах в паракортикальній зоні. Вірогідно, розбіжності в експериментальних даних пов'язані з тим, що закордоні автори проводили дослідження на культурі клітин [11].

Протягом строків спостереження відмічаються динамічні зміни в морфофункціональному стані HPA$^+$-антигенпрезентуючих клітин. Періодично змінюється інтенсивність накопичення рецепторів до лектину слимака на HPA$^+$-клітинах, що може вказувати на зміни у функціях інтердигитуючих клітин, а саме у механізмах взаємодії їх з лімфоцитами, в рециркуляції лімфоцитів; інтенсивності їх тропності до високого ендотелію посткапілярних венул. Тому особливий інтерес представляє зіставлення авідності різних лектинів до клітинних глікон'югантів інтердигитуючих клітин паракортикальної зони лімфатичного вузла.

Максимальна інтенсивність накопичення рецепторів до лектину слимака спостерігалася на HPA$^+$-клітинах тварин тижневого віку після народження, що вказує на активацію імунної відповіді в Т-залежній зоні лімфатичного вузла в цей строк.

Висновки. 1. Лектингістохімічним маркером інтердигитуючих клітин паракортикальної зони лімфатичного вузла є лектин виноградного слимака.

2. Максимальна кількість HPA$^+$-інтердигитуючих клітин трахеобронхіального лімфатичного вузла щурів спостерігається на 7-у добу після народження.

Перспективи подальших досліджень. Перевірити розподіл інтердигитуючих клітин паракортикальної зони за допомогою лектину виноградного слимака на інших лімфатичних вузлах в нормі і після антигенного навантаження на організм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Veldman J. E. Histophyology of electron microscopy of immune response / J. E. Veldman // N. Y. Boekdrukkeij Dijekstra Niemeyer, Groningen. – 1970. – 234 p.

2. Lennert K. Lymphocyten und ihre Funktionsformen Morphologie, organization und immunologic / K. Lennert, H. K. Muller-Hermelink // Bedeutung. Verhandl d. Anat. Ges., Jena. – 1975. – № 138. – S. 19–62.

3. Frieb A. Interdigitating reticulum cells in the popliteal lymph node of the rat // A. Frieb / Cell. Tiss. – 1976. – Vol. 170. – P. 43–60.

4. Kaiserling E. Die interdigitierende Reticulum-Zelle im menschlichen Lymphknoten Eine spezifische Zelle der thymusabhangigen Region // E. Kaiserling, K. Lennert / Virchow's Arch. Cell. Path. – 1974. – Bd. 16. – S. 51–61.

5. Характеристика дендритных клеток, генерированных из моноцитов периферической крови человека под действием ИФН-α / С. М. Космачева, С. В. Суренский, М. В. Белевцев, М. П. Потапнев // Иммунопатология, аллерголия, инфектолия. – 2006. – № 3. – С. 6–12.

6. New class of «dancing» dendritic cells derived from blood monocytes / C. Cheong, I. Matos, J.-H. Choi [et al.] // Cell. – 2010. – № 14. – P. 416–429.

7. Бахшинян М. З. Макрофагальное звено иммунного ответа в условиях антигенной стимуляции / М. З. Бахшинян // Морфофункциональная характеристика органов иммунитета. – Ереван, 1989. – 104 с.

8. Волошин М. А. Динаміка HPA$^+$-цитотоксичних лімфоцитів у матково-плацентарному інтерфейсі протягом третього місяця вагітності // М. А. Волошин, О. Г. Кущ // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравохранения : тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 1. – С. 10–13.

9. Павлова И. Г. Современные данные о строении и функции паракортикальной зоны лимфатического узла / И. Г. Павлова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии – 1978. – №12, Т. LXXV. – С. 85–92.

10. Полевщиков А. В. Лектины в защитных реакциях хордовых животных / А. В. Полевщиков // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 48–56.

11. Microbial Stimulation Fully Differentiates Monocytesto DC-SIGN/CD209$^+$ Dendritic Cells for Immune T Cell Areas / C. Cheong, I. Matos, J.-H. Choi [et al.] // Physiology and Immunology and Chris Browne Center for Immunology and Immune Diseases Cell. – 2010. – Vol. 143. – P. 416–429.

12. Кущ О. Г. Морфофункціональна характеристика PNA$^+$-антигенпрезентуючих клітин медіастинального лімфатичного вузла щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідної дії антигену / О. Г. Кущ, Н. Г. Васильчук // Український медичний альманах – 2012. – Т. 15, № 5 (додаток) – С. 164–167.

13. Волошин М. А. Динаміка клітин Лангерганса протягом раннього післянатального періоду в нормі та після внутрішньоплідного введення антигенів / М. А. Волошин, О. Г. Кущ / Мат. наук.- практ. конф. «Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології», Вінниця 20–21 травня 2009 р. – Вінниця : друкарня ВНМУ, 2009. – С.174–177.

14. Волошин М. А. Розподіл дендритних клітин та лімфоцитів децидуальної тканини матки в третьому періоді вагітності людини // М. А. Волошин, О. Г. Кущ / Науковий вісник Ужгородського ун-ту, серія «Медицина». – 2008. – Вип. 33. – С. 18–21.

15. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии // Д. А. Луцик, Е. С. Детюк, М. Д. Луцик – Львів : Вища школа, 1989. – 140 с.

LECTIN RECEPTOR OF APPARATUS OF THE INTERDIGITATING HISTIOCYTES OF PARACORTICAL AREA OF LYMPH NODE

©O. H. Kushch

Zaporizhzhya State Medical University

SUMMARY. Empirically chosen lectin that specifically detects cells interdigitating histiocytes paracortical area. They found Snail lectin (HPA), which is a ligand to residues αNAcDGal. In the T Cell Areas width 10–15 microns localized HPA^+-cells in a chain, like tagging paracortical area. HPA^+-dendritic cells are sized catfish to 5–7 microns, which go from 4–7 shoots with convoluted. The presence of morphological processes is a manifestation of the close interaction between HPA^+-cells with their microenvironment cells. For morphology antigen presentation star-shaped cells and their supposedly tight clamped between 9–12 cells. Most HPA^+- interdigitating histiocytes tracheobronchial lymph node cells of rats observed at 7 days after birth.

KEY WORDS: lymph node, interdigitating histiocytes, lectin Snail.

Отримано 20.06.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 615.32 + 547.466] – 092.4

ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ПЛОДІВ TETRAPLEURA TETRAPTERA

©Л. С. Логойда

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

РЕЗЮМЕ. В статті наведено результати хроматографічного та спектрофотометричного вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот в плодах Tetrapleura tetraptera.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Tetrapleura tetraptera, амінокислоти, ідентифікація, спектрофотометрія, високоефективна рідинна хроматографія.

Вступ. Tetrapleura tetraptera родини Бобові (*Fabaceae*) поширена на території Західної Африки у дикому вигляді та широко культивується. Плоди Tetrapleura tetraptera застосовують в традиційній та народній медицині для лікування астми, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, епілепсії, ревматоїдних захворювань тощо. За даними літератури Tetrapleura tetraptera містить флавоноїди, дубильні речовини, фенолкарбонові кислоти тощо, які у комплексі зумовлюють різнопланову фармакологічну активність сировини та препаратів на її основі [1–4].

У результаті попередніх досліджень ми встановили, що крім флавоноїдів, полісахаридів, тритерпенових сапонінів, плоди Tetrapleura tetraptera містять також амінокислоти. Як відомо, амінокислоти необхідні для побудови як білків, так і активних груп ферментів, вітамінів, фітонцидних речовин, флавоноїдів, алкалоїдів, стероїдних сполук, поліфенолів, пігментів. Амінокислоти у медицині широко застосовуються для парентерального живлення, усунення нервово-психічних і епілептичних нападів, фармакокорекції порушень органів гепатобіліарної системи [5]. Визначення складу та вмісту амінокислот у лікарській рослинній сировині та фітопрепаратах має великий науковий і практичний інтерес, зважаючи на їх високу біологічну активність.

Метою нашої роботи було виявлення та визначення амінокислот в плодах Tetrapleura tetraptera.

Матеріали і методи дослідження. Для аналізу використовували дикорослу сировину західних регіонів Гани (Західна Африка, 2012 рік заготівлі).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Carry 50; ваги електронні АВТ-120-5DM; високоефективний рідинний хроматограф моделі ААА 881; мірний посуд класу А; реактиви, що відповідають вимогам ДФУ.

При розробці методики ідентифікації та кількісного визначення амінокислот в плодах Tetrapleura tetraptera було обрано метод ВЕРХ та видимої спектрофотометрії [6–8].

Результати та їх обговорення. Для підтвердження якісного та визначення кількісного вмісту амінокислот використовували метод Штейна і Мура. Для визначення зв'язаних у складі білка амінокислот точну наважку подрібненої сировини (близько 0,1 г) піддавали кислотному гідролізу розчином кислоти хлористоводневої на водяному огрівнику при температурі 50 °С протягом 24 год, сухий залишок розчиняли в цитратному буферному розчині (pH=2,2). У якості елюентів використовували цитратні буферні розчини (pH=3.25; 4.25; 5.28) під робочим тиском 14–16 кПа/см^2 (колонка розміром 0,8×60 см) і 4–8 кПа/см^2 (колонка розміром 0,7×60 см). Вільні амінокислоти визначали без гідролізу білкових сполук.

Отримані дані вказують на вміст у рослинній сировині Tetrapleura tetraptera до 17 амінокислот (вільних та у складі білка), 7 з яких (лейцин, ізолейцин, метіонін, лізин, треонін, валін, фенілаланін) є незамінними. Отримані дані наведені на рисунку 1.

Результати проведених експериментів свідчили про високі концентрації гліцину, аспарагінової кислоти, валіну. Лімітуючими амінокислотами були: метіонін, гістидин та цистин.

Кількісне визначення амінокислот проводили також методом спектрофотометрії у видимій ділянці спектра за відомою реакцією утворення забарвленого продукту амінокислот з нінгідрином [9].

З метою вибору кращого екстрагента для вилучення амінокислот з сировини визначали їх кількісний вміст у водно-спиртових вилученнях, отриманих за допомогою екстрагентів з різною концентрацією спирту (0–96 %). Вилучення отримували шляхом кип'ятіння на водяній бані зі зворотним холодильником наважки сировини із спиртово-водним розчином відповідної концентрації. Методика кількісного визначення вмісту амінокислот наведена нижче.

Методика кількісного визначення вмісту амінокислот в плодах Tetrapleura tetraptera.

Випробовуваний розчин. 1,000 г сировини поміщають в конічну колбу з притертим корком додають 80 мл спирту відповідної концентрації, кип'ятять 45 хв із зворотним холодильником. Отримані витяги

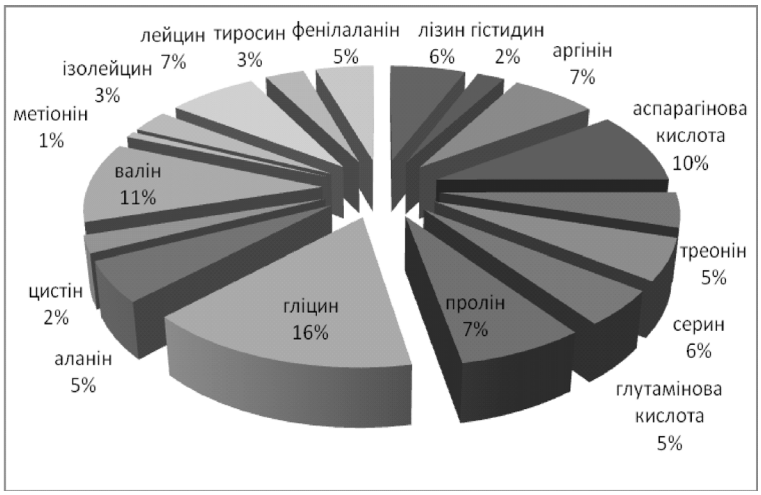


Рис. 1. Діаграма якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у плодах Tetrapleura tetraptera.

охолоджують, фільтрують в мірну колбу на 100,0 мл та доводять відповідним розчином спирту до позначки 5,0 мл отриманого витягу поміщають в пробірку, місткістю 15 мл, додають 5,5 мл свіжоприготовленого *0,2 % розчину нінгідрину Р* і нагрівають на киплячій водяній бані впродовж 20 хв. Після повного охолодження розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 25,0 мл і розбавляють водою Р до позначки, перемішують. Через 1 год вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі (567±2) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Розчин порівняння. 0,0716 г ФСЗ гліцину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл води очищеної Р, розчиняють протягом 5–10 хв, нагріваючи на водяній бані при температурі 50 °С. Охолоджують, доводять об'єм розчину водою очищеною Р до 100,0 мл і перемішують. До 1,0 мл отриманого розчину, поміщеного у пробірку місткістю 15 мл, додають 1,1 мл *0,2 % розчину нінгідрину Р* і нагрівають в киплячій водяній бані впродовж 20 хв. Після повного охолодження розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 100,0 мл і розбавляють *водою Р* до позначки, перемішують.

Компенсаційний розчин. 1,0 мл *води Р* поміщають у пробірку, додають 1,1 мл *0,2 % розчину нінгідрину Р* і нагрівають на киплячій водяній бані впродовж 20 хв. Після повного охолодження розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 100,0 мл і розбавляють водою Р до позначки, перемішують;

0,2 % розчин нінгідрину Р. 0.1 г нінгідрину поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 30 мл *води Р*, доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки і перемішують.

Через 1 год вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі (567±2) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Вміст амінокислот у плодах Tetrapleura tetraptera, у відсотках, в перерахунку на гліцин, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0}{A_0 \cdot 125} \cdot 100,$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_0 – маса наважки ФСЗ гліцину, г.

У вибраних умовах кількісного визначення в електронному спектрі поглинання, отримуваного у фотометричній реакції забарвленого продукту, спостерігається поява двох смуг поглинання при (400±2) нм і (567±2) нм (рис. 2). Оскільки, при 400 нм ще поглинають гідроксикоричні кислоти, які присутні у вилученнях, тому проводити вимірювання оптичної густини фотометрованої сполуки необхідно при довжині хвилі 567 нм.

Результати кількісного визначення вмісту амінокислот у плодах Tetrapleura tetraptera у перерахунку на гліцин представлені на рисунку 3.

Як видно з представлених результатів кількісного визначення, найбільш повне вилучення амінокислот з плодів Tetrapleura tetraptera отримували за допомогою 30 % спирту етилового, що вказує на доцільність його використання для пробопідготовки для кількісного визначення амінокислот у плодах Tetrapleura tetraptera методом спектрофотометрії (вміст амінокислот знаходиться у межах 0,190–0,212 мг/100 мг сировини при використанні 30 % спирту етилового як оптимального екстрагенту).

Проведене дослідження якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у сировині Tetrapleura tetraptera показало, що вона багата на амінокислоти. Потрібне подальше вивчення їхньої біологічної активності з метою вдосконалення підходів до стандартизації плодів Tetrapleura tetraptera і можливого розширення показань до застосування.

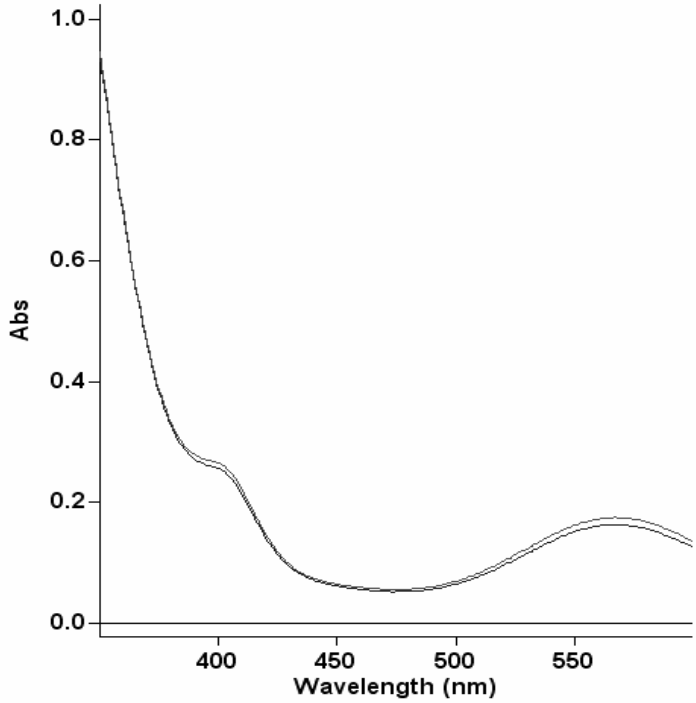


Рис. 2. Електронні спектри поглинання розчинів амінокислот з нінгідрином в умовах кількісного визначення: 1 – випробовуваний розчин, отриманий при використанні 30 % екстрагента; 2 – випробовуваний розчин, отриманий при використанні 40 % екстрагента.

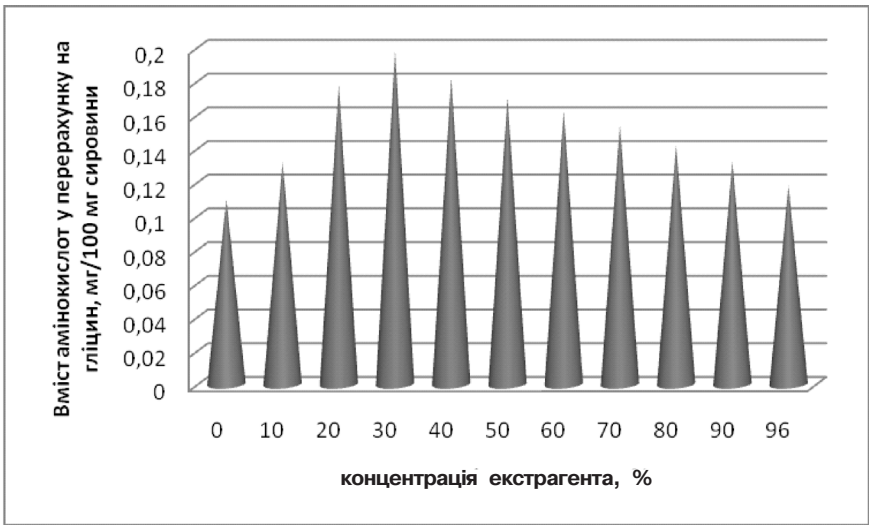


Рис. 3. Залежність вмісту амінокислот, у перерахунку на гліцин, в спиртових вилученнях з плодів Tetrapleura tetraptera, від концентрації спирту в екстрагенті.

Висновки. 1. Вперше вивчено якісний склад амінокислот плодів Tetrapleura tetraptera, в результаті чого ідентифіковано лізин, гістидин, аргінін, аспарагінову та глутамінову кислоти, треонін, серин, пролін, гліцин, аланін, цистин, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тиросин, фенілаланін.

2. Розроблено та апробовано методику кількісного визначення амінокислот плодів Tetrapleura tetraptera методом спектрофотометрії у перерахунку на гліцин. Обрано 30 % спирт етиловий в якості найкращого екстрагента для вилучення амінокислот з сировини. Встановлено, що вміст амінокислот корелює у межах 0,190–0,212 мг/100 мг сировини при використанні 30 % спирту етилового як оптимального екстрагента.

3. Результати дослідження амінокислотного складу плодів Tetrapleura tetraptera свідчать про перспективність поглибленого вивчення її фармакологічної дії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вдосконаленні підходів до стандартизації плодів Tetrapleura tetraptera і можливого розширення показів до застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abii T. A. Investigation into the chemical composition of the dry fruit of Tetrapleura tetraptera / T. A. Abii, Elegalam Amacachi // Journal of Food Technology. – 2007. – Vol. 5(3). – P. 229–232.

2. Antwi-Boasiako C. Effect of Solvent Type on Tannin Extractability from Three Tetrapleura Tetraptera (Schum. & Thonn.) Taubert Positions for Wood Composite Adhesive Formulation. / C. Antwi-Boasiako, S. O. Animapauh // Journal of Emerging Trends in Engineering and Applied Sciences (JETEAS). – 2012. – Vol. 3(3). – P. 517–525.

3. Irondi E. Phenologival vatiation in the in-vitro antioxodant properties and amylase inhibitory activity of Tetrapleura tetraplera / E. Irondi, K. K. Anokam, P. C. Chukwuma // Internation Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research – 2013. – Vol. 5(3). – P. 108–112.

4. Badu Mercy Antioxidant activity of methanol and ethanol/water extracts of Tetrapleura tetraptera / Mercy Badu, John K. Mensan, Nathanid O. Boadi // Int. J. Pharm. Bio Sci. – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 312–321.

5. Frimpong E. Development of methods of identification aminoacids in fruit Tetrapleura tetraptera / E. Frimpong, L. Logoyda, N. Zarivna // Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичих науках: міжнародна науково-практична конференція, 27–28 грудня 2013 р. : тези доповідей. – Київ, 2013. – С. 94.

6. Zarivna N. O. Development of methods of identification aminoacids in herb of wild thyme / N. O. Zarivna, L. S. Logoyda // Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві: міжнародна науково-практична конф., 31 січня – 01 лютого 2014 р.: збірник тез наукових робіт. – Львів, 2014. – С. 96–98.

7. Розробка методики кількісного визначення гліцину у таблетках, що містять магнію аспарагінат, гліцин і тіотриазолін / М. М. Васенда, Л. В. Вронська, Л. С. Логойда, М. М. Михалків // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4. – С. 73–76.

8. Спектрофотометричне визначення гліцину у таблетках, що містять гліцин та деякі рослинні екстракти / Л. С. Логойда, Л. В. Вронська, А. Є. Демид, М. М. Михалків // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 50–54.

9. Ebenezer Frimpong Standardization of fruit and medical drugs from Tetrapleura tetraptera / Frimpong Ebenezer // Duphat: Dubai International Convention & Exhibition Centre. – Dubai, UAE. – 2014 (10–14 March). – P. 214.

STUDING OF AMINO ACID COMPOSITION OF FRUITS TETRAPLEURA TETRAPTERA

©L. S. Lohoyda

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In article the results of chromatographic and spectrophotometric studing of qualitative and quantitative analysis of amino acids in fruits Tetrapleura tetraptera have been developed .

KEY WORDS: Tetrapleura tetraptera, aminoacids, identification, spectrophotometry, high performance liquid chromatography.

Отримано 25.12.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*
УДК 616.34-008.8-053.3-07:577.121:616.8-009.11:37.018.3

ХАРАКТЕРИСТИКА РІВНІВ МЕТАБОЛІТІВ ДІЯЛЬНОСТІ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ З ПАРАЛІТИЧНИМИ СИНДРОМАМИ В УМОВАХ БАТЬКІВСЬКОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

©Р. В. Марабян[1], Н. І. Макєєва[2], О. О. Ріга[2]

Харківський обласний спеціалізований будинок дитини №1[1],
Харківський національний медичний університет[2]

РЕЗЮМЕ. У 78 дітей раннього віку (56 з паралітичними синдромами) проведено дослідження профілю метаболітів діяльності кишечника в екстрактах фекалій залежно від виховання дитини – в родині чи в інституції. Вивчалися індол, скатол, масляна кислота, молочна кислота за допомогою методу газорідкісної хроматографії на хроматографі «Цвет 1000». Результати дослідження показали, що у дітей раннього віку з паралітичними синдромами, які виховуються в будинку дитини, в екстрактах фекалій виявлено збільшення вмісту індолу і скатолу. Не визначено різниці вмісту молочної та масляної кислот в екстрактах фекалій у дітей раннього віку з паралітичними синдромами та без. Автори вважають, що слід переглядати питання особливостей харчування (обробки харчових продуктів, дотація пре-/пробіотиків та ін.) дітей раннього віку з паралітичними синдромами, які виховуються в закладах закритого типу та в перспективі вивчати кількісний та якісний характер мікробіоценозу кишечника.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти раннього віку, паралітичні синдроми, метаболіти діяльності кишечника.

Надзвичайно актуальною для всіх цивілізованих держав світу залишається проблема дитячої інвалідності, що є індикатором стану здоров'я дитячого населення [1]. Провідні позиції серед причин дитячої інвалідизації продовжують займати хвороби нервової системи, серед яких на першому місці дитячий церебральний параліч (ДЦП) і інші паралітичні синдроми [2].

Відомо, що дитячий організм формується під поєднаним впливом генетично детермінованої програми розвитку й чинників зовнішнього середовища. Останні не лише впливають на міру реалізації генетичної програми, але в ранньому віці нерідко можуть істотно модифікувати цю програму. Серед цих чинників найважливішим є характер живлення дитини [3]. У більшості дітей із паралітичними синдромами існують проблеми нутритивного забезпечення метаболізму внаслідок розладів жування і ковтання, зригувань і блювань, порушень інших функцій травної системи: перистальтики, ковтання, травлення, всмоктування [4]. Порушення фізичного розвитку та різноманітна соматична патологія погіршують можливість повноцінного відновлення функції нервової системи та адаптації дитини до оточуючого середовища, знижують ефективність реабілітаційної терапії [5]. Розлади ковтання перетворюють кожен прийом їжі на важке випробування і стресовий вплив, істотно впливають на процеси відновлення й реабілітації, формування захисних реакцій у дітей [6]. діти з паралітичними синдромами, які перебувають в інституціях, мають власні особливості живлення згідно з віковими нормативами та строгої термічної обробки їжі. Метою дослідження було визначення стану метаболітів кишечника у дітей раннього віку з паралітичними синдромами, які виховуються в будинку дитини. Стан профілю метаболітів кишечка віддзеркалює місцевий імуногенез, антибактеріальну дію мікрофлори кишечника, стан неспецифічної імуностимуляції. Тому для вирішення завдань дослідження проведено визначення метаболітів кишечника.

Матеріали та методи. В дослідження включено дані обстеження та дані медичної документації (карта розвитку, медична карта стаціонарного хворого) 78 дітей віком від 1-го до 4-х років з паралітичними синдромами, серед яких 28 дітей з паралітичними синдромами були вихованцями будинку дитини внаслідок позбавлення їх батьківського піклування (1-а група спостереження – основна), 28 дітей з паралітичними синдромами, виховувалися в біологічних родинах (2-а група спостереження – група порівняння) та 22 здорових дитини відповідного віку, виховувалися в біологічних родинах (3-я група – контрольна). Вивчали рівень метаболітів мікробіоценозу кишечника (індол, скатол, масляна кислота, молочна кислота) в екстрактах фекалій за допомогою методу газорідинної хроматографії на хроматографі «Цвет 1000». Для множинного порівняння груп використовували критерій Краскла-Уолліса H для непараметричного дисперсійного аналізу (KW ANOVA by Ranks). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p<0,05$. Статистичне опрацювання матеріалу використовували за допомогою програми STATISTICA 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік дітей розподілився наступним чином: 1-а група – (2,65±0,88) роки, 2-а група – (2,31±0,99) роки, 3-я група – (2,73±0,97) роки, ($p_{1,2}$=0,1800; $p_{1,3}$=0,7616; $p_{2,3}$=0,1396). Розподіл дітей за статтю не виявив статистично значущої розбіжності між 1-ою та 2-ою групами спостереження:

хлопчиків 59 % в 1-ій групі, 39 % в 2-ій групі, 45 % в 3-ій групі ($p_{1,2}$=0,2655, $p_{1,3}$=0,3627, $p_{2,3}$=0,6510). Серед дітей груп спостереження 25 (44,6±6,6 %) дітей були з вадами розвитку ЦНС, 20 (35,7±6,4 %) дітей – з ураженнями центральної нервової системи внаслідок тяжкої перинатальної патології, і 11 (19,6±5,3 %) з вродженими порушеннями метаболізму без статистично значущої відмінності при порівнянні 1-ої і 2-ої груп: вади розвитку – 15 (53,5±9,4 %) та 10 (35,7±9,0 %) відповідно ($p_{1,2}$=0,1814); наслідки перинатальної патології 8 (28,5±8,5 %) і 12 (42,8±9,3%) відповідно ($p_{1,2}$=0,2800); вроджені порушення метаболізму 5 (17,8±7,2 %) та 6 (21,4±7,7 %) відповідно ($p_{1,2}$=0,7780).

Частота типів паралітичних синдромів в 1-й та 2-й групах спостереження не мала суттєвої різниці (табл. 1).

Таблиця 1. Статистична характеристика паралітичних синдромів у дітей груп спостереження

Паралітичні синдроми	Групи спостереження		p
	1-а група n=28; абс., ($p\%\pm s_{p\%}$)	2-а група n=28; абс., ($p\%\pm s_{p\%}$)	
Спастичний тетрапарез	17 (60,7±9,2)	22 (78,5±7,7)	0,1474
Подвійна геміплегія	7 (25,0±8,1)	4 (14,2±6,5)	0,3035
Млявий нижній парапарез	4 (14,2±6,5)	2 (7,1±4,8)	0,3967

Діти з паралітичними синдромами мали затримку фізичного розвитку. При оцінюванні параметрів маси тіла відповідності центильному розподілу визначено, що у 47 (83,9 %, p=0,0001) з 56 дітей з паралітичними синдромами найчастіше відбувався нижчий від середнього, низький та дуже низький розвиток: у 27 (96,4 %) дітей 1-ої групи та у 20 (71,4 %) дітей 2-ої групи. На відміну від батьківських дітей з паралітичними синдромами діти з деривацією статистично значуще частіше демонстрували масу тіла, нижчу від середньої. Аналогічні дані отримані при оцінюванні параметрів росту відповідності центильному розподілу: у 47 (83,9 %, p=0,0001) з 56 дітей з паралітичними синдромами найчастіше відбувався нижчий від середнього, низький та дуже низький розвиток: у 27 (96,4 %) дітей 1-ої групи та у 20 (71,4 %) дітей 2-ої групи. Лише одна дитини з біологічної родини мала за масою тіла та ростам фізичний розвиток вище середнього.

Зважаючи на наявність проблем з харчуванням, пасажу їжі, особливостей іннервації шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку з паралітичними синдромами визначено профіль метаболітів кишкової флори. Порівняльна характеристика індолу у дітей груп спостереження наведена на рисунку 1.

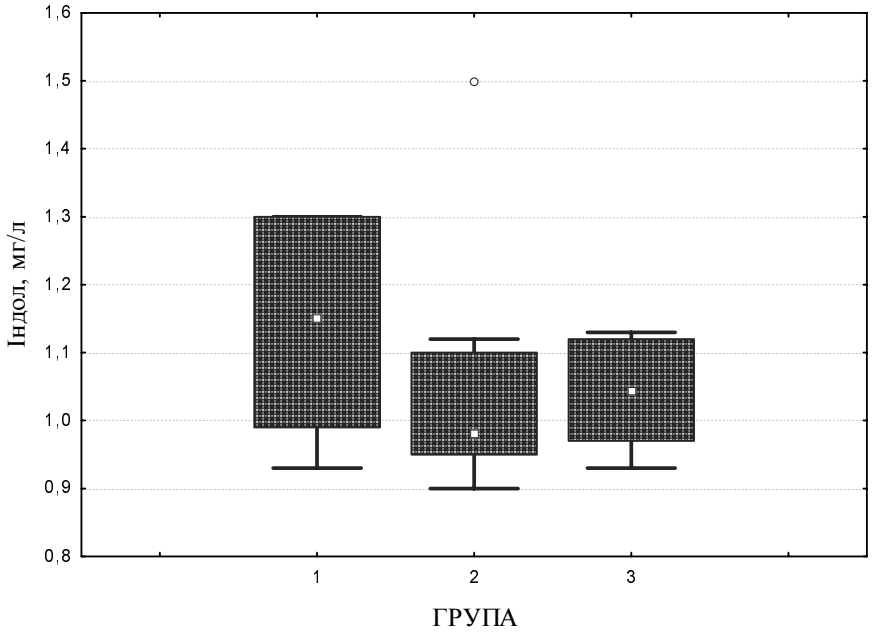


Рис. 1. Медіана, квартильний розподіл, мінімальні та максимальні значення рівня індолу в фекаліях дітей груп спостереження.

Проведене множинне порівняння рівня індолу в фекаліях у дітей груп спостереження виявило істотну різницю (KW ANOVA by Ranks test: H (2, N=78) =6,9, p=0,0311). При попарному порівнянні визначено статистично значуще підвищення вмісту індолу у дітей 1-ої групи, порівняно з дітьми 2-ої та 3-ої груп ($p_{1,2}$=0,0224; $p_{1,3}$=0,0403). Вміст індолу в фекаліях у дітей 2-ої та 3=ої груп не відрізнявся ($p_{2,3}$=0,3171).

Порівняльна характеристика скатолу у дітей груп спостереження наведена на рисунку 2.

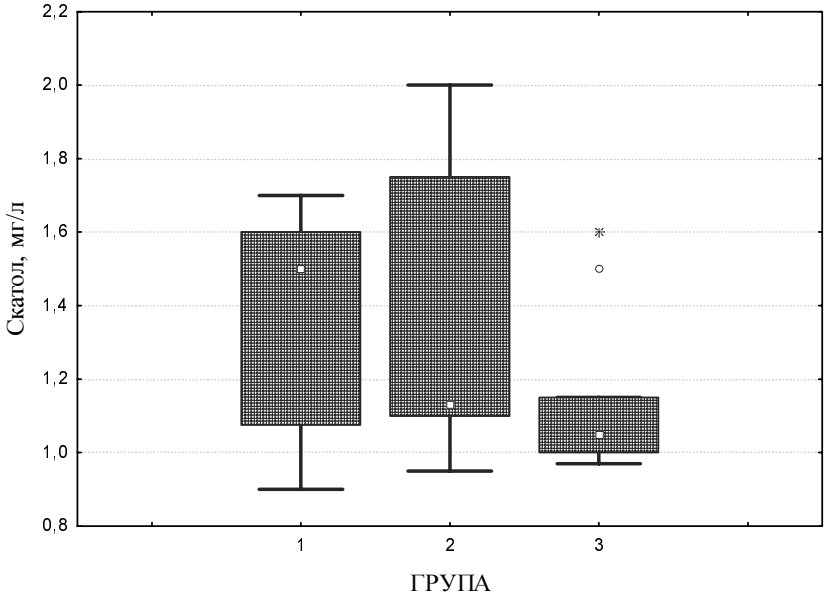


Рис. 2. Медіана, квартильний розподіл, мінімальні та максимальні значення рівня скатолу в фекаліях дітей груп спостереження.

Проведене множинне порівняння рівня скатолу в фекаліях у дітей груп спостереження виявило істотну різницю (KW ANOVA by Ranks test: H (2, N=78)=7,7, p=0,0215). При попарному порівнянні не визначено статистично значущої різниці вмісту скатолу в фекаліях у дітей 1-ої та 2-ої груп ($p_{1,2}$=0,8517). Але, на відміну від рівня індолу, у дітей з паралітичними синдромами обох груп (1-ої та 2-ої) рівень скатолу був вищим, порівняно з контрольною групою ($p_{1,3}$=0,0218, $p_{2,3}$=0,0098).

Порівняльна характеристика масляної кислоти в фекаліях у дітей груп спостереження наведена на рисунку 3.

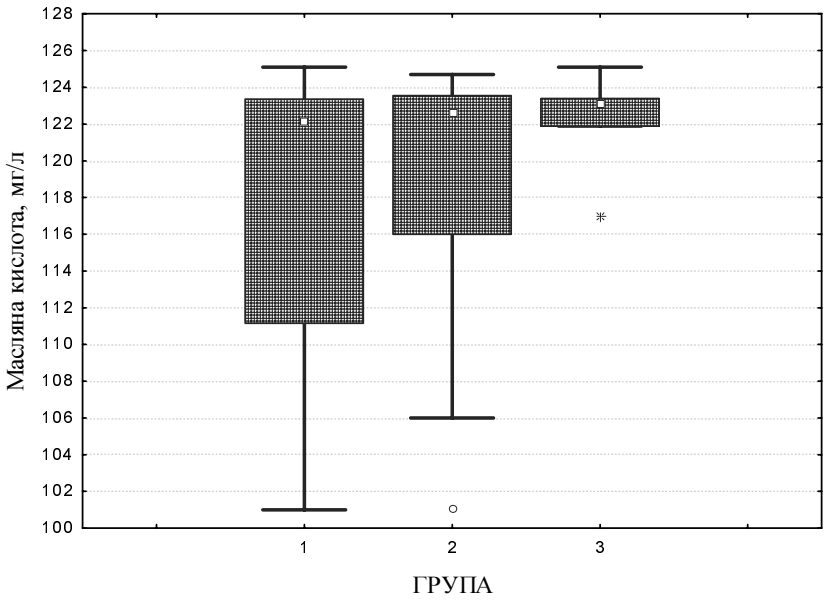


Рис. 3. Медіана, квартильний розподіл, мінімальні та максимальні значення рівня масляної кислоти в фекаліях дітей груп спостереження.

Проведеним множинним порівнянням рівня масляної кислоти в фекаліях у дітей груп спостереження не визначено істотної різниці (KW ANOVA by Ranks test: H (2, N=78)=3,4, p=0,1853).

При попарному порівнянні не визначено статистично значущої різниці вмісту масляної кислоти в фекаліях у дітей 1-ої та 2-ої груп ($p_{1,2}$=0,3746), 1-ої та 3-ої груп ($p_{1,3}$=0,0873), 2-ої та 3-ої груп ($p_{2,3}$=0,3746).

Хоча вірогідної різниці в показниках масляної кислоти фекалій у дітей 2-ої та 3-ої груп спостереження не одержано, проте тенденція варіабельності її графічно нагадує варіабельність дітей 1-ої групи.

Порівняльна характеристика молочної кислоти в фекаліях у дітей груп спостереження наведена на рисунку 4.

Проведеним множинним порівнянням рівня молочної кислоти в фекаліях у дітей груп спостереження не визначено істотної різниці (KW ANOVA by Ranks test: H (2, N=78)=0,6, p=0,7363).

При попарному порівнянні не визначено статистично значущої різниці вмісту молочної кислоти в фекаліях у дітей 1-ої та 2-ої груп ($p_{1,2}$=0,4589), 1-ої та 3-ої груп ($p_{1,3}$=0,5684), 2-ої та 3-ої груп ($p_{2,3}$=0,4589).

Незважаючи на те, що вірогідної різниці в показниках молочної кислоти фекалій у дітей 2-ої та 3-ої груп спостереження не одержано, проте тенденція варіабельності її графічно нагадує варіабельність дітей 1-ої групи (рис 4).

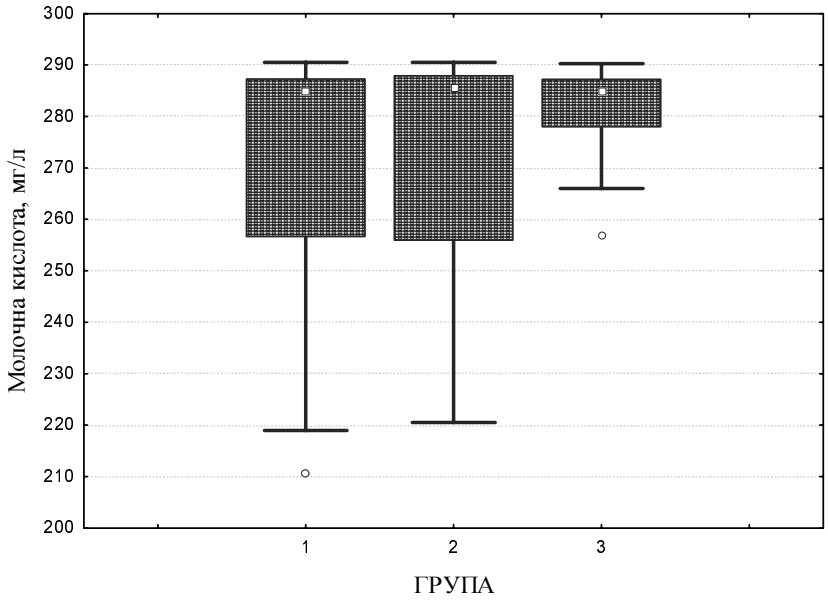


Рис. 4. Медіана, квартильний розподіл, мінімальні та максимальні значення рівня молочної кислоти в фекаліях дітей груп спостереження.

Таким чином, для дітей раннього віку з паралітичними синдромами, які виховуються в інституції, характерним є підвищення рівнів індолу та скатолу в фекаліях. Для дітей з паралітичними синдромами, які виховуються в родинах, визначено підвищений рівень скатолу в фекаліях.

У дітей з паралітичними синдромами (1-ої та 2-ої груп), незважаючи на варіабельність рівнів масляної та молочної кислоти в фекаліях, статистично значущої різниці, порівняно із здоровими дітьми раннього віку, не отримано. Отже, профіль метаболітів кишечника є непрямим доказом порушення процесів перетворення вуглеводів, жирів, білків та накопичення токсичних продуктів обміну і свідчить на користь зміни активності мікрофлори кишечника. Кишкова мікрофлора, не лише в кількісному, а й в якісному складі, не здатна виконувати в повному обсязі властиві їй чисельні функції: антагоністичну, травну, імуностимулюючу, дезінтоксикаційну та інші [7, 8, 9, 10].

Висновки: 1. У дітей раннього віку з паралітичними синдромами, які виховуються в будинку дитини, в екстрактах фекалій виявлено збільшення вмісту індолу і скатолу.

2. У дітей раннього віку з паралітичними синдромами, які виховуються в родинах, визначено підвищення скатолу в екстрактах фекалій.

3. Не визначено різниці вмісту молочної та масляної кислот в екстрактах фекалій у дітей раннього віку з паралітичними синдромами та без.

4. Слід переглядати питання особливостей харчування (обробки харчових продуктів, дотація пре-/пробіотиків та ін.) дітей раннього віку з паралітичними синдромами, які виховуються в закладах закритого типу.

Перспективи подальших досліджень стосуватимуться вивчення кількісної характеристики кишкової мікрофлори у дітей з паралітичними синдромами, які виховуються в родинах та в інституції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wei X. The concurrent and longitudinal effects of child disability types and health on family experiences / X. Wei, J. W. Yu // Matern. Child Health J. – 2012. – Vol. 16(1). – P. 100–108. doi: 10.1007/s10995-010-0711-7.

2. Bornstein M. H. Screening for developmental disabilities in developing countries / M. H. Bornstein, C. Hendricks // Soc. Sci. Med. – 2013. – № 97. – P. 307–315.

3. Пакулова-Троцька Ю. В. Особенности нутритивного статуса детей раннего возраста с детским церебральным параличем : автореф. дис.…к. мед. н. специальность 14.01.10-педиатрия, Львов. – 2012. – 22 с.

4. Oropharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy: Oral phase impairments / K. A. Benfer, K. A. Weir, K. L. Bell [et al.] // Res. Dev. Disabil. – 2014. – Sep 8. – Vol. 35(12). – P. 3469–3481. doi: 10.1016/j.ridd.2014.08.029. [Epub ahead of print]

5. Sitting Postural Control Affects the Development of Focused Attention in Children With Cerebral Palsy / S. M. Surkar, C. Edelbrock, N. Stergiou [et al.] // Pediatr. Phys. Ther. – 2014. – Nov. 14.

6. Arvedson J. C. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties / J. C. Arvedson // Eur. J. Clin. Nutr. – 2013. – Dec. – Vol. 67 (Suppl. 2). – P. 9–12. doi: 10.1038/ejcn.2013.224. Review.

7. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis / S. C. Ng, S. Plamondon, M. A. Kamm [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16. – P. 1286.

8. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis / K. Naidoo, M. Gordon, A. O. Fagbemi [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011 :CD007443.

9. Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis / S. Oliva, G. Di Nardo, F. Ferrari [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 327.

10. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease / G. A. Doherty, G. C. Bennett, A. S. Cheifetz, A. C. Moss // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 31. – P. 802.

CHARACTERISTIC OF METABOLITES RANGES OF INTESTINE IN INFANTS WITH PARALYTIC SYNDROMES UNDER PARENTAL DEPRIVATION

©R. V. Marabyan[1], N. I. Makyeyeva[2], O. O. Riha[2]

Kharkiv Regional Specialized Orphanage №1[1]
Kharkiv National Medical University[2]

SUMMARY. The profile of intestinal metabolites was studied in extracts of faeces in 78 toddlers (56 with paralytic syndromes) depending on the child's staying - in the family or in an institution. The indole, skatole, butyric acid, lactic acid were investigated by the method gas liquid chromatography on chromatograph «Tsvet 1000». The results showed that in young children with paralytic syndromes who are raised in an orphanage in fecal extracts revealed an increase in the content of indole and skatole. There was no difference between butyric and lactic acid in extracts of faeces in toddlers with paralytic syndromes and without. The authors believe that the issue should be reviewed dietary habits (food processing, grant pre-/probiotics, and others) toddlers with paralytic syndromes who is raised in institutions of closed type and in the future to study the quantitative and qualitative intestinal microbiota.

KEY WORDS: toddlers, paralytic syndromes, intestinal metabolites.

Отримано 25.11.2014

*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему*
УДК 617.52-002.36-078.33-08

ДИНАМІКА ЗМІН МІКРОФЛОРИ ПРИ ЛІКУВАННІ ФЛЕГМОН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ

©У. Д. Матолич[1], В. І. Камінський[2], І. І. Швець[2], І. М. Горгота[2]

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького[1]
Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова[2]

РЕЗЮМЕ. У статті проведено аналіз складу мікрофлори, виділеної з ран у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки під час оперативного втручання і на 3 та 5 доби. Отримані дані свідчать, що основними збудниками флегмон є піогенні коки: золотистий, епідермальний стафілокок, гемолітичний стрептокок, асоціації стафілокока та стрептокока. На етапах лікування встановлено зниження загального мікробного обсіменіння рани, змінений характер ранової флори. Повне пригнічення росту всього досліджуваного спектра клінічних ізолятів мікроорганізмів спостерігалось на 3 добу у 17 %, на 5 добу – у 53 %.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: флегмони, щелепно-лицева ділянка, мікрофлора.

Вступ. Кількість хворих з одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) в останні роки значно збільшилася, посилилася тяжкість їх клінічного перебігу [1, 2]. Питома частка госпіталізації хворих з вказаними захворюваннями складає від 27,2 до 61 % [3]. Відома провідна роль мікроорганізмів у розвитку гнійно-запальних процесів [4, 5]. Велике значення має кількість і якість мікрофлори: її вірулентність, інвазивність, аероби чи анаероби [6]. При даній патології бактеріальні ферменти здатні розплавляти не тільки клітковину, але і м'язи, фасції, оболонки слинних залоз. У літературі зустрічаються повідомлення про постійну зміну характеристик збудників цих захворювань [7, 8]. Запальні процеси не тільки посилюють стан мікробних популяцій, а й викликають внутрішньовидові зміни [9]. Доведено, що компоненти мікробних асоціацій активно взаємодіють між собою, формуючи організовані та приєднані до субстрату біоплівки. У них бактерії, об'єднані складними міжклітинними зв'язками, здійснюють експресію різних генів [10]. Згідно з даними літератури, існує пряма залежність збільшення числа мікробів, їх вірулентних якостей і, відповідно, збільшення концентрації антигенного впливу з посиленням тяжкості і поширеності запального процесу [11].

Призначення антибіотиків при цій патології ніхто не ставить під сумнів [12, 13], однак мікроорганізми схильні швидко набувати резистентність до антибіотиків, тому необхідно в динаміці проводити бактеріологічний моніторинг вмісту вогнища запалення з метою підбору адекватного лікування хворим на флегмони ЩЛД.

Мета дослідження. Вивчення в динаміці видового складу мікроорганізмів вогнища запалення при лікуванні флегмон ЩЛД.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 72 хворих на флегмони ЩЛД, які знаходилися на лікуванні у відділенні щелепно-лицевої хірургії комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Діагноз встановлено на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних клініко-лабораторного дослідження. Усім хворим проводили медикаментозну (антибактеріальну, гіпосенсибілізуючу, загальнозміцнювальну) терапію. Об'єм хірургічного втручання складався з розкриття і дренування джерела запалення, видалення причинного зуба.

Забір досліджуваного матеріалу проводили з рани під час оперативного втручання та на 3 та 5 доби. Проби збирали стерильними тампонами і поміщали у пробірки з транспортним середовищем Amies (фірма «Aptaca», Італія). Виділення та ідентифікацію мікрофлори проводили за загальноприйнятою методикою [14].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента[15].

Результати й обговорення. Провідна етіологічна роль у виникненні запальних процесів ЩЛД належить умовно-патогенним бактеріям. Вивчення якісного складу мікрофлори, ізольованої під час операції, показало велике різноманіття: у 38,5 % хворих виділено стафілокок епідермальний, золотистий, у 17,4 % хворих – гемолітичний стрептокок, у 3,6% хворих – кишкову паличку, у 4,5 % хворих – синьогнійну паличку, у 2,8 % хворих – протей, у 5,5 % хворих – пептострептококи, еубактерії. У інших пацієнтів виділені мікробні асоціації: у 11 % хворих грамнегативні анаероби (бактероїди, вейлонели) знаходилися в асоціативних зв'язках з грампозитивним аеробним ентерококом, у 2,8 % хворих золотистий стафілокок знаходився в асоціаціях з вейлонелами, у 13,9 % хворих висіяні асоціації стафілокока та стрептокока, у 6,7 % – стафілокока епідермального та кишкової палички. Нерідко зустрічалися гриби роду Candida (18 %), які не тільки підвищували рівень колонізації, а були патогенні: реалізували свої вірулентні властивості (агезивні, протеолітичні, інвазивні) за рахунок

ферментів лецитинази, гіалуронідази, глікозидази, кислої фосфатази [16]. Були отримані дані про наявність і неспецифічних для даного захворювання збудників: мікоплазми, трихомонади, спірохети (1 %). Інші мікроорганізми представлені одиничними видами в гнійних вогнищах у 2–4 пацієнтів, росту не спостерігали у 2 %.

Пацієнти на 3 добу лікування мали змінений характер ранової флори, порівняно з 1 добою, проте вона залишалася вельми різноманітною. Зниження загального мікробного обсіменіння рани склало 42–44 % від рівня до початку лікування ($p<0,05$). Серед усіх виділених штамів переважну кількість становили штами епідермального, золотистого стафілокока (у 24,8 % випадків), гемолітичного стрептокока (9,4 %). Серед патогенних ентеробактерій були виявлені синьогнійна паличка (2,1 %), пептострептококи (1,2 %), протей (1,3 %). У 9,3 % хворих виділені мікробні асоціації. У 17 % хворих представники мікрофлори в зоні рани не виявлені.

На 5 добу спостереження виявлено значне різноманіття в операційних ранах. У 11 % хворих вижили клітини золотистого стафілокока, у 4 % – синьогнійна паличка, у 5,4 % – гемолітичний стрептокок, у 2 % – пептострептококи. У 53 % пацієнтів мікрофлора врані не виявлена.

Встановлена значна роль анаеробної інфекції у розвитку флегмон. Серед анаеробів при флегмонах домінували облігатні і факультативні анаероби. Найчастіше в якості збудників при флегмонах ЩЛД виділяли резидентну змішану мікрофлору одонтогенних вогнищ: епідермальний, золотистий стафілокок, різні види стафілококів, стрептококів в симбіозі з іншими видами коків, кишковою паличкою.

Для виникнення і розвитку одонтогенних флегмон ЩЛД необхідно поєднання місцевого і загального факторів. Основним місцевим фактором є аеробна і анаеробна інфекція. Загальні фактори проявляються у зниженні імунологічних захисних реакцій організму (клітинного і гуморального імунітету), розладі реакції центральної нервової системи [17]. Отже, флегмони, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, розвиваються на фоні конфліктної ситуації між імунними механізмами, які забезпечують сталість внутрішнього середовища організму, і його природною мікрофлорою.

Висновки: 1. Серед найпоширеніших чинників виникнення флегмон щелепно-лицевої ділянки превалювали представники різних видів стафілококів, стрептококів, синьогнійна паличка, протей, пептострептококи, еубактерії. Отже, змішана мікрофлора з переважанням стафілококів і стрептококів є збудниками флегмон ЩЛД. У результаті дослідження вмісту 7 вогнищ запалення були отримані неспецифічні для даного захворювання збудники: мікоплазми, трихомонади, спірохети. У 18 % випадків зустрічалися гриби роду Candida.

2. Дані бактеріологічного дослідження при зіставленні з результатами лабораторних і клінічних досліджень дають можливість отримати правильне уявлення про динаміку зміни ранової інфекції, тяжкості інтоксикації, ступеня реактивності організму хворого, стан його захисних сил і ефективність застосовуваних засобів і способів лікування.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується налагодження постійного моніторингу за складом бактеріальної мікрофлори при флегмонах ЩЛД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Phlegmon of the face and neck / S. Pappalardo, I. Tanteri, D. Brutto[et al.]// Minerva Stomatol. – 2009. – № 58(5). – P. 233–245.

2. Матолич У. Д. Особливості захворювань щелепно-лицевої ділянки / У. Д. Матолич // Практична медицина. – 2013. – № 1. – С. 90–92.

3. Шкільняк Л. І. Оцінка ефективності лікування хворих на одонтогенні гнійно-запальні процеси м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки новою лікарською композицією / Л. І. Шкільняк // Новини стоматології. – 2010. – № 2. – С. 33–34.

4. Видовий склад та кількісна характеристика збудників гнійно-запальних процесів у хворих на флегмони щелепно-лицевої ділянки / Н. М. Ісакова, С. М. Шувалов, О. С. Киніна [та ін.] // Biomedicanand Biosocial Anthropology. – 2008. – № 11. – С. 55–58.

5. Exploring the oral bacterial flora: current status and future directions / N. B. Parahitiyawa, C. Scully, W. K. Leung [et al.] // Oral Dis. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 136–145.

6. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія / [Маланчук В. О., Воловар О. С., Гарляускайте І. Ю. та ін.]. – К. : Логос, 2011. – Т.1. – 669 с.

7. Царев В. Н. Антимикробная профилактика воспалительных осложнений в хирургической стоматологии / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков // Стоматогия. – 2004. – № 4(72). – С. 23–26.

8. Han Y. W. Mobile Microbiome: Oral Bacteriain Extra-oral Infections and Inflammation / Y. W. Han, X. Wang // J. Dent. Res. – 2013. – № 92. – P. 485–491.

9. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержки и восстановления / Д. С. Янковский. – К. : Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

10. Асцатуров Г. Є. Особливості змін мікробного пейзажу шкіри хворих на псоріаз при застосуванні вузькоспектральної УФВ-терапії / Г. Є. Асцатуров, О. О. Сизон // Практична медицина. – 2012. – № 4. – С. 101–105.

11. Чувствительность бактерий, вызывающих одонтогенные инфекции, к антибиотикам / Мигель Бреско

Салинас, Ноэлия Коста Риу, Леонардо Берини Айтес [и др.] // Современная стоматология. – 2011. – № 5. – С. 67–71.

12. Polk H. C. Prophylacticantibiotics in surgery and surgicalwound infections / H. C. Polk, A. B. Christmas // Am. Surg. – 2000. – Vol. 66, № 2. – P. 105–111.

13. Alberto Busa Local Versus Systemic Antibiotics Effectiveness: A Comparative Study of Postoperative Oral Disability in Lower Third Molar Surgery / Busa Alberto, Parrini Stefano, Chisci Glauco // The J. of Craniofacial Surgery. – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 335–337.

14. Желдакова Р. А. Выделение и идентификация микроорганизмов / Р. А. Желдакова. – Мн. : БГУ, 2003. – 36 с.

15. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

16. Triclosan Antagonizes Fluconazole Activity against Candida albicans / J. Higgins, E. Pinjon1, H. N. Oltean [et al.] // J. Dent. Res. – 2012. – № 91(1). – P. 65–70.

17. Данилейченко В. В. Мікробіологія з основами імунології / В. В. Данилейченко, Й. М. Федечко, О. П. Корнійчук. – К. : Медицина, 2009. – 392 с.

DYNAMICS OF CHANGES OF MICROFLORA IN THE TREATMENT OF PHLEGMONS OF THE MAXILLOFACIAL AREA

©U. D. Matolych[1], V. I. Kaminsky[2], I. I. Shvets[2], I. M. Horhota[2]

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky[1]
Communal City Clinical Emergency Care Hospital[2] of Lviv

SUMMARY. In this article analysis of the composition of the microflora discharged from the wounds of patients was conducted for the phlegmons of maxillofacial area during the surgery on the 3rd and 5th day. Received data testified that the main pathogens of phlegmons are pyogeniccocci : Staphylococcus, Staphylococcus epidermidis, hemolytic streptococcus, staphylococcus and streptococcus association. At the step of treatment total decrease of total microbial contamination of wounds and changed nature of wound flora were found. Complete inhibition of growth of all the studied range of clinical isolates of microorganisms was observed on the 3rd day at 17 % and on the 5th day – at 53 %.
KEY WORDS: phlegmons, maxillofacial area, microflora.

Отримано 08.05.2014

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

ДЕПРИМУЮЧІ ЕФЕКТИ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (MG, CO) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ)

©М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Р.С. Васьянов, К. Ф. Шемонаєва

Одеський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Дана робота присвячена вивченню нейротропної активності нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів). Вперше виявлено, що різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) спричиняли депримуючу дію, тобто дозозалежним чином пригнічували горизонтальну рухову активність щурів в тесті «відкритого поля». Це підтверджувалось здатністю досліджуваних речовин проявляти антагонізм з амфетаміном, що дозволяє припускати наявність у них блокади центральних норадренергічних та дофамінергічних рецепторів. Нові координаційні сполуки підсилювали вплив діазепаму на моторну активність тварин, що свідчило про залучення ГАМК-міметичних властивостей до реалізації їх нейротропних ефектів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати), нейротропна активність, діазепам, амфетамін.

Вступ. Постійно ведеться пошук та вивчення фармакологічних властивостей нових біологічно активних речовин (БАР), які були б одночасно високоефективними і безпечними. Одним з підходів до створення нових препаратів є пошук лікарських засобів на основі комплексу металів з біологічно активними лігандами [4]. Висока фармакологічна активність як іона металу, так і біоліганда, полягає в їх координаційних сполуках, оскільки в живому організмі іони металів, як правило, є складовими комплексних сполук [7]. Відомо, що в ряді випадків комплексоутворення здатне не тільки посилити фармакологічну дію, але і зменшити токсичність, звести до мінімуму небажану побічну дію [3, 13].

У публікаціях останніх років увага вчених привертається до біологічної активності германію, магнію, олова, кобальту, які входять до складу координаційних сполук [1, 4, 10, 12, 14]. В якості ліганду використовують органічні кислоти – лимонну, винну та ін. [8, 11]. Виходячи з вищезазначеного, виникла ідея створення комплексних сполук, які містять по два метали та біоліганд. На кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом з.д.н.т., проф. І. Й. Сейфулліної цілеспрямовано були синтезовані чотири нові комплексні сполуки біометалів з лимонною кислотою: германій та магній з лимонною кислотою – гермацит (ГМ); олово та магній з лимонною кислотою – станмацит (СМ), германій та кобальт з лимонною кислотою – геркоцит (ГК), олово та кобальт з лимонною кислотою – станкоцит (СК) [6]. Вибір складових цих координаційних сполук обумовлений їх фармакологічними властивостями.

Мета роботи – визначення загального нейрофармакологічного профілю різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів).

Методи дослідження. Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 304 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Тварин утримували в стандартних пластмасових клітках по 6 особин у кожній в умовах віварію з вільним доступом до води та їжі, з природною зміною світла і темряви, при температурі (21±1) °С згідно біоетичних норм.

БАР вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) дозами 1/80, 1/110 і 1/135 LD_{50} (табл. 1). Критеріями нейротропної активності обирали показники горизонтальної рухової активності щурів в тесті «відкритого поля» протягом 2 хв. Для цього кожного щура поміщали до скляного циліндра, з якого потім плавно висаджували до центру «відкритого поля». Визначали число перетнутих квадратів «відкритого поля» [5]. БАР вводили за 30 хв до початку спостереження.

Для визначення нейрофармакологічних механізмів БАР вивчали їх ефективність за умов сумісного введення зі стандартним збудливим (амфетаміну сульфату; АФС, 1,0 мг/кг, табл. 0,01 г; «Фармсинтез», Російська Федерація) і депримуючим (діа-

Таблиця 1. Розрахунок доз досліджуваних координаційних сполук

Сполуки	Дози, які використовували (мг/кг)		
	1/80 $ЛД_{50}$	1/110 $ЛД_{50}$	1/135 $ЛД_{50}$
Гермацит (ГМ)	38,00	28,00	23,00
Станмацит (СМ)	29,00	21,50	18,00
Геркоцит (ГК)	2,25	1,70	1,50
Станкоцит (СК)	2,60	1,90	1,60

зепам; ДЗ, 5,0 мг/кг, табл. 0,01 г; «Gedeon Richter», Угорщина) препаратами. Контрольній групі вводили 0,9 % фізіологічний розчин натрію хлориду у еквівалентному об'ємі (розчин для ін'єкцій 0,9 % по 5 мл в ампулах ЗАТ Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, Україна).

У кожній експериментальній групі було по 12 щурів, в контрольних – по 8 тварин. Після закінчення дослідів щури підлягали евтаназії в/очер. введенням етаміналу натрію (100 мг/кг, порошок, «Lundbeck», Данія).

Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричного критерію одноваріантної АНОВІ, який у разі підтвердження вірогідності супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулза [2]. Як критерій вірогідності приймали розбіжності при $p<0,05$.

Результати й обговорення. При введенні магнійвмісного похідного з германієм дозами 1/135 і 1/110 LD_{50} (23,0 та 28,0 мг/кг) показники горизонтальної рухової активності щурів протягом 6 год спостереження були практично такими ж, як у тварин контрольної групи ($p>0,05$; табл. 2). Введений дозою 38,0 мг/кг (1/80 LD_{50}) ГМ на 2 год досліду суттєво знижував горизонтальну рухову активність ($p<0,05$), а максимальний ефект (в 1,5 раза порівняно з контролем, $p<0,05$) спостерігався через 6 год з початку досліду.

Таблиця 2. Вплив германіту (ГМ), станмациту (СМ), геркоциту (ГК) та станкоциту (СК) на показники горизонтальної рухової активності щурів в тесті «відкрите поле» (M±m, n=12)

Сполуки, дози (мг/кг)	Проміжок часу				
	30 хв	60 хв	2 год	3 год	6 год
Контроль, n=8	18,00±0,97	16,75±1,25	17,20±1,30	14,65±1,35	13,70±1,35
ГМ (23,0)	17,43±1,15	17,94±1,33	16,50±1,26	15,83±1,27	12,81±1,41
ГМ (28,0)	18,30±1,11	17,28±1,23	15,75±1,15	15,15±1,28	12,58±1,14
ГМ (38,0)	19,15±1,45	15,55±1,13	11,15±0,90*	10,10±0,85*	8,95±0,85*
СМ (18,0)	16,54±1,26	16,73±1,18	15,71±1,33	13,59±1,23	14,13±1,17
СМ (21,5)	15,64±1,33	11,55±1,10*	10,88±1,07*	10,21±1,06*	9,75±0,95*
СМ (29,0)	13,17±1,21*	11,38±1,01*	9,67±0,91*	9,55±0,95*	9,13±0,87*
ГК (1,5)	18,05±1,07	18,00±1,07	17,25±1,16	16,15±1,15	13,11±1,09
ГК (1,7)	13,85±0,85*	12,75±0,90*	11,55±0,85*	9,85±0,80*	9,15±0,80*
ГК (2,25)	13,05±0,90*	12,35±0,85*	11,05±0,80*	9,65±0,70*	9,20±0,75*
СК (1,6)	18,18±1,11	17,67±1,22	16,83±1,17	15,41±1,33	13,23±1,08
СК (1,9)	16,87±1,21	16,00±1,33	13,15±1,12*	11,75±1,03*	9,65±0,80*
СК (2,6)	13,70±1,16*	12,10±1,00*	10,15±0,95*	9,25±0,80*	8,95±0,80*

Примітка. У табл. 2–4: * – $p<0,05$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з контролем (статистичний критерій – одноваріантна АНОВА + Ньюман-Куллз).

ГМ дозою 23,0 мг/кг (1/135 LD_{50}) достовірно не впливав, а дозою 28,0 мг/кг (1/110 LD_{50}) суттєво (на 23,5 %, $p<0,05$) зменшував АФС-індуковане збудження, починаючи з 60 хв досліду протягом 6 год спостереження (табл. 3). Цією ж дозою ГМ посилював депримуючу дію діазепаму при їх сумісному введенні (табл. 4). Через 60 хв досліду рухова активність тварин знижувалася на 33,4 % ($p<0,05$). При цьому ефект відзначався до кінця спостереження.

Магнійвмісне похідне з оловом дозою 1/135 LD_{50} (18,0 мг/кг) практично не впливало ($p>0,05$) на рухову активність щурів протягом всього часу спостереження. Дозами 1/110 і 1/80 LD_{50} (відповідно 21,5 і 29,0 мг/кг) дана сполука, починаючи з 1 год (в середньому на 28,8–36,7 %) та 30 хв (в середньому на 26,8–43,8 %) експерименту відповідно достовірно виявляла депримуючу дію (в усіх випадках $p<0,05$; див. табл. 2).

Сумісне введення СМ (1/135 LD_{50}) та АФС практично не впливало на моторну активність щурів. Проте застосування даної БАР дозою 1/110 LD_{50} з психостимулятором, починаючи з 30 хв досліду, знижувало (на 20,8 %, $p<0,05$) АФС-викликану активність – цей ефект тривав до кінця спостереження (див. табл. 3). За умов сумісного введення тестованої сполуки дозою 1/80 LD_{50} і АФС протягом усього терміну спостереження було відзначено зменшення числа перетнутих квадратів щурами в тесті «відкрите поле» в середньому на 26,4–55,4 %, порівняно з такими показниками у щурів, яким вводили тільки психостимулятор ($p<0,05$; табл. 3).

Внаслідок сумісного введення СМ дозою 1/135 LD_{50} і ДЗ практично не змінювалася вираженість горизонтальної моторної активності щурів в тесті «відкрите поле» ($p>0,05$; табл. 4). Сумісне введення даної БАР (1/110 і 1/80 LD_{50}) разом із ДЗ сприяло зменшенню ДЗ-індукованої гіпокінезії, починаючи з 60 хв досліду, в середньому на 24,6–52,5 % та починаючи з 30 хв досліду в середньому на 29,9–55,3 % порівняно з відповідними показни-

ками в групі щурів, яким вводили тільки ДЗ (в усіх випадках $p<0,05$; див. табл. 4).

При застосуванні кобальтвмісних похідних дозами 1/135 LD_{50} не було відзначено достовірного пригнічувального ефекту на руховову активність щурів в тесті «відкрите поле». Проте кобальтвмісне похідне з германієм дозою 1/110 LD_{50} (1,7 мг/кг), починаючи з 30 хв спостереження, достовірно (на 23,1 %; $P<0,05$) зменшувало кількість перетнутих квадратів (див. табл. 2). Причому за виразністю депримуючого ефекту по відношенню до показників горизонтальної рухової активності в тесті «відкрите поле» досліджувана сполука практично не поступалася активності станкоциту дозою 1/80 LD_{50} (2,6 мг/кг). ГК-індукована гіпокінезія при введенні БАР дозами 1/110 і 1/80 LD_{50} тривала протягом 6 год ($p<0,05$; див. табл. 2) і супроводжувалася достовірним зниженням АФС-спровокованого моторного збудження на 21,2 % ($p<0,05$), починаючи з 60 хв і до кінця досліду (див. табл. 3). Аналогічний ефект спостерігали при сумісному введенні АФС та ГК (1/80 LD_{50}), проте він реєструвався протягом усього терміну спостереження ($p<0,05$; див. табл. 3).

При сумісному введенні ГК (1/135 LD_{50}) і ДЗ БАР практично не впливала, а при введенні за таких же умов дозами 1/110 LD_{50} і 1/80 LD_{50} сприяла зменшенню ДЗ-викликаної гіпокінезії в середньо-

Таблиця 3. Вплив сумісного введення амфетаміну сульфату (АФС) з германітом (ГМ), станмацитом (СМ), геркоцитом (ГК) та станкоцитом (СК) на показники горизонтальної рухової активності щурів в тесті «відкрите поле» (M±m, n=12)

Сполуки, дози (мг/кг)	Проміжок часу				
	30 хв	60 хв	2 год	3 год	6 год
Контроль, n=8	18,35±1,16	16,85±1,17	16,65±1,14	14,10±1,35	13,65±1,16
АФС (1,0)	24,25±1,65*	24,75±1,65*	22,55±1,45*	20,45±1,50*	19,85±1,45*
АФС (1,0)+ ГМ (23,0)	22,91±1,55*	23,00±1,65*	20,85±1,45*	20,25±1,45*	19,10±1,17*
АФС (1,0)+ ГМ (28,0)	19,25±1,30	18,93±1,34#	14,95±1,45#	14,75±1,45#	13,65±1,30#
АФС (1,0)+ ГМ (38,0)	18,76±1,38#	15,80±1,35#	12,90±1,30#	12,20±1,25#	10,15±0,90#
АФС (1,0)+ СМ (18,0)	21,86±1,76	21,75±1,65*	20,95±1,70	17,65±1,45	15,85±1,50
АФС (1,0)+ СМ (21,5)	19,20±1,25#	17,85±1,15#	14,65±1,20#	11,90±1,05#	10,55±0,90#
АФС (1,0)+ СМ (29,0)	17,85±1,25#	15,65±1,15#	12,10±1,15* #	10,25±1,00* #	8,85±0,85* #
АФС (1,0)+ ГК (1,5)	22,87±1,15*	21,64±1,14*	19,90±1,16	17,65±1,15	15,25±1,10
АФС (1,0)+ ГК (1,7)	21,85±1,15	19,50±1,00#	16,45±0,85#	13,75±0,80#	10,20±0,85#
АФС (1,0)+ ГК (2,25)	19,65±1,05#	18,50±0,95#	15,65±0,95#	12,90±0,90#	9,35±0,80* #
АФС (1,0)+ СК (1,6)	22,27±1,19*	21,85±1,17*	19,81±1,12	18,78±1,21*	17,19±1,07*
АФС (1,0)+ СК (1,9)	18,35±1,21#	17,15±1,15#	15,65±1,05#	12,35±1,05#	10,75±0,90#
АФС (1,0)+ СК (2,6)	18,15±1,15#	15,50±1,00#	11,25±1,00* #	9,65±0,90* #	8,45±0,80* #

Примітка. У табл. 3–4: # – $p<0,05$ – суттєві розбіжності досліджуваних показників, порівняно з такими в щурів, яким окремо вводили амфетаміну сульфат (діазепам) (в усіх випадках застосовували статистичний критерій – одноваріантна АНОВА + Ньюман-Кулз).

Таблиця 4. Вплив сумісного введення діазепаму (ДЗ) з германітом (ГМ), станмацитом (СМ), геркоцитом (ГК) та станкоцитом (СК) на показники горизонтальної рухової активності щурів в тесті «відкрите поле» (M±m, n=12)

Сполуки, дози (мг/кг)	Проміжок часу				
	30 хв	60 хв	2 год	3 год	6 год
Контроль, n=8	18,55±1,55	17,15±1,50	16,80±1,34	14,25±1,25	13,90±1,40
ДЗ (5,0)	12,75±1,50*	10,90±1,35*	9,35±1,10*	9,10±1,05*	6,75±0,85*
ДЗ (5,0) + ГМ (23,0)	15,65±1,35	12,10±1,15*	11,35±1,15*	9,45±1,00*	8,85±0,90*
ДЗ (5,0) + ГМ (28,0)	11,45±1,10*	7,25±0,70* #	5,85±0,66* #	5,30±0,55* #	5,10±0,45* #
ДЗ (5,0) + ГМ (38,0)	8,65±0,80* #	6,85±0,80* #	4,70±0,45* #	4,25±0,45* #	3,55±0,40* #
ДЗ (5,0) + СМ (18,0)	14,25±1,35	13,15±1,28	11,85±1,35*	10,90±1,40	8,90±0,95*
ДЗ (5,0) + СМ (21,5)	13,15±1,25*	8,15±0,85* #	7,05±0,85* #	6,45±0,70* #	4,90±0,45* #
ДЗ (5,0) + СМ (29,0)	8,75±0,85* #	7,67±0,65* #	6,55±0,60* #	5,40±0,45* #	4,10±0,45* #
ДЗ (5,0) + ГК (1,5)	11,40±1,00*	9,85±0,90*	9,35±0,90*	8,80±0,85*	7,45±0,45*
ДЗ (5,0) + ГК (1,7)	9,10±0,85* #	7,15±0,70* #	6,85±0,65* #	5,35±0,50* #	4,25±0,40* #
АФС (1,0)+ ГК (2,25)	9,00±0,90*#	7,00±0,70* #	6,65±0,60* #	4,80±0,50* #	4,05±0,40* #
ДЗ (5,0) + СК (1,6)	14,80±1,27	11,16±1,21	10,65±1,09*	8,90±1,25*	7,35±0,80*
ДЗ (5,0) + СК (1,9)	16,87±1,21	8,65±0,85* #	6,80±0,70* #	5,70±0,60* #	5,85±0,60*
ДЗ (5,0) + СК (2,6)	8,75±0,80* #	7,75±0,70* #	6,20±0,60* #	5,40±0,50* #	4,25±0,45* #

му на 26,7–41,2 % та 28,9–47,3 % відповідно (в усіх випадках $p<0,05$) протягом усього терміну спостереження (див. табл. 4). При введенні кобальтвмісного похідного з германієм дозою 1/80 LD_{50} відзначалася максимальна депримуюча активність БАР: вірогідне ($p<0,05$) пригнічення показників горизонтальної рухової активності в тесті «відкрите поле» реєструвалося протягом усього терміну спостереження при його окремому введенні (див. табл. 2), а також при його сумісному введенні з АФС (див. табл. 3) і ДЗ (див. табл. 4).

Кобальтвмісне похідне з оловом (1/135 LD_{50}) не впливало ($p>0,05$), а дозою 1/110 LD_{50} на 23,5 % зменшувало кількість перетнутих квадратів на 2 год досліду ($p<0,05$, див. табл. 2). Виражене і тривале – протягом усього досліду – зниження показників горизонтальної рухової активності відзначалося після введення СК дозою 2,6 мг/кг (1/80 LD_{50}): на 23,9 % (на 60 хв, $p<0,05$) та на 34,7 % (на 6 год, $p<0,05$; див. табл. 2).

Сумісне введення АФС і кобальтвмісного похідного з оловом дозою 1/135 LD_{50} практично не впливало, а дозами 1/110 і 1/80 LD_{50} сприяло суттєвому зменшенню горизонтальної рухової активності протягом 6 год спостереження в середньому на 24,3–45,8 % і 25,2–57,4 % відповідно (в усіх випадках $p<0,05$) протягом усього терміну спостереження (див. табл. 3).

Сумісне введення СК дозою 1/135 LD_{50} і ДЗ практично не змінювало ДЗ-спричинений вплив на моторну активність щурів в тесті «відкрите поле» ($p>0,05$, див. табл. 4). На 60 хв досліду СК дозою 1/110 LD_{50} (1,9 мг/кг), який вводили разом з ДЗ, зменшував горизонтальну рухову активність на 19,3 %, порівняно з таким показником у щурів, яким вводили тільки ДЗ: цей ефект тривав 2 год ($p<0,05$). При сумісному введенні тестованої сполуки дозою 1/80 LD_{50} (2,6 мг/кг) з ДЗ достовірне пригнічення рухової активності в тесті «відкрите поле» в середньому на 28,9–40,7 % відзначалося протягом 6 год досліду ($p<0,05$; див. табл. 4).

Висновки. 1. Різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) пригнічували моторну поведінку тварин в тесті «відкрите поле».

2. Станмацит (олово та магній з лимонною кислотою), станкоцит (олово та кобальт з лимонною кислотою), геркоцит (германій та кобальт з лимонною кислотою) та станкоцит (олово та кобальт з лимонною кислотою) дозою 1/110 $ЛД_{50,}$ а також гермацит (германій та магній з лимонною кислотою) дозою 1/80 $ЛД_{50}$ зменшували горизонтальну рухову активність щурів в тесті «відкрите поле», виявляючи депримуючу дію.

3. Гіполокомоторні впливи БАР у всіх дозах тривали протягом 6 год.

4. Вираженість депримуючої дії БАР була дозозалежною. Горизонтальну рухову активність в тесті «відкрите поле» більшою мірою пригнічував гермацит (в 1,54 раза, порівняно з контролем), дещо менше – станмацит (в 1,45 раза порівняно з контролем) і практично однаковими були гіполокомоторні впливи у кобальтвмісних похідних (в 1,3 раза, порівняно з контролем).

5. Виявлена здатність біс(цитрато)германатів (станатів) проявляти антагонізм з амфетаміном, що дозволяє припускати наявність у них блокади центральних норадренергічних та дофамінергічних рецепторів, розташованих переважно на рівні стовбурових та середньомозкових утворень мозку [9].

6. Всі досліджувані сполуки підсилювали вплив діазепаму на рухову активність тварин, що може свідчити про залучення бензодіазепінових рецепторів постсинаптичного $ГАМК_{А}$-рецепторного комплексу, розташованих переважно в підкіркових утвореннях мозку (спинний, довгастий, середній та передній мозок, а також лімбічна система мозку) [9], до реалізації нейротропних ефектів сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Варбанець О. І. Дослідження взаємодії нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію та протисудомних препаратів в умовах моделі 6-Гц-викликаних судом у мишей / О. І. Варбанець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. 9, № 3, Ч. 1. – С. 19–23.

2. Герасимов А. Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов. – М. : МИА, 2007. – 480 с.

3. Кебец А. П. Закономерности комплексообразования биометаллов с витаминами и аминокислотами [Текст] / А. П. Кебец, Н. М. Кебец, А. В. Свиридов // Вестник КГУ им. Н. А. Некрасова. – 2003. – № 3. – С. 10–13.

4. Кресюн В. Й. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 1 (123). – С. 31–35.

5. Определение уровня тревожности у крыс в тестах «открытое поле», «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля / С. К. Судаков, Г. А. Назарова, Е. В. Алексеева [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2013. – Т. 155, № 3. – С. 268–270.

6. Условия образования гетерометаллических комплексов в системах GeCl4 (SnCl4) – лимонная кислота – M(CH3COO)2 – H2O. Кристаллическая и молекулярная структура [M(H2O)6][Ge(HCit)2]Ч4H2O (M= Mg, Mn, Co, Cu, Zn) и [M(H2O)6][Sn(HCit)2]Ч4H2O (M= Mg, Co, Ni) / Марцинко Е. Э., Миначева Л. Х., Чебаненко Е. А. [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2013. – Т. 58, № 5. – С. 588–595.

7. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М. : Изд. дом «Оникс 21 век» : Мир, 2004. – 272 с.

8. Тартратные и цитратные комплексы галлия (III) в водных растворах // В. Ю. Иванова, В. В. Чевела, Ю. И. Сальников [и др.] // Структура и динамика молекулярных систем. – 2003. – Вып. X, Ч. 3. – С. 134–136.

9. Харкевич А. Д. Фармакология / А. Д. Харкевич. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2010. – 908 с.

10. Some new coordination compounds of tin (II) and Lead (II) with schiff bases rearranged from benzothiazolines / Arpita Verma, Shilpa Sharma, K. B. Bansal [et al.] // RASAYAN J.Chem. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 545–549.

11. Gielen M. $_{50}$Sn Tin Compounds and Their Therapeutic Potential / M. Gielen, E. R. T. Tiekink // In Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition), G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, L.T. Friberg (eds.). – Burlington, California, London: Elsevier Academic Press. – 2007. – P. 421–439.

12. Germanium / O. M. Faroon, L. S. Keith, H. Hansen, B. A. Fowler // In Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition), G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, L.T. Friberg (eds.). – Burlington, California, London: Elsevier Academic Press. – 2007. – P. 557–567.

13. Lukevics E. Biological activity of organosilicon compounds / E. Lukevics, L. Ignatovich // In: Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine, M. Gielen, R. T. Tiekink (eds). Chichester: John Wiley & Sons Ltd. – 2005. – P. 83–107.

14. Sen A. Use of magnesium in traumatic brain injury / A. Sen, A. Gulati // Neurotherapeutics. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 91–99.

INHIBITORY EFFICACY DIFFERENT METALS (MG, CO) BIS(CITRATE) GERMANATES (STANNATES)

©M. V. Matyushkina, V. V. Hodovan, R. S. Vastyanov, K. F. Shemonayeva

Odesa National Medical University

SUMMARY. Neurotropic activity of new coordinative compounds - different metals (Mg, Co) bis(citrate) germanates (stannates) was evaluated. Different metals (Mg, Co) bis(citrate) germanates (stannates) were shown firstly to induce inhibitory efficacy – i.e. they depressed in dose-dependent manner the indexes of rats “open field” horizontal motor activity in the ‘open field’ test. This was proved by their ability to provide the antagonism with amphetamine, which suggests that they have blockade of central noradrenergic activity and dopamine receptors. Additionally, new coordinative compounds strengthened the diazepam-induced influence on motor activity of animals that proves GABA-mimetic properties involvement into their neurotropic effects realization.

KEY WORDS: different metals (Mg, Co) bis(citrate) germanates (stannates), diazepam, amphetamine, inhibitory efficacy, GABA-mimetic properties.

Отримано 10.10.2014

*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему*

УДК 616.33-002.44-084

ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ ФОРМОЮ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ

©Т. М. Муратова

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

РЕЗЮМЕ. Коразол-індукований (30,0 мг/кг, в/очер щодобово потягом трьох тижнів) кіндлінг характеризувався редукцією рухової активності у відкритому полі, збільшенням числа заходів та проведеного часу у затемненій частині припіднятого лабіринту а також подовженням тривалості депресії у тесті Порсолта. Леветірацетам (ЛВР, 80,0 мг/кг, в/очер) викликав збільшення числа пересічених центральних квадратів в 3,2 раза, порівняно з вихідним значенням показника у кіндлінгових щурів, відновлював число підйомів на задні кінцівки, а також число дефекацій ($P<0,05$). ЛВР також збільшував час, який проводили щури у відкритій частині лабіринту в 2,1 раза та зменшував число заходів у темні частини лабіринту на 24,8 %, порівняно з вихідними значеннями показників ($P<0,05$). Крім того, час депресії у тесті Порсолта у кіндлінгових щурів скорочувався на 27,9 % ($P<0,05$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: леветірацетам, коразоловий кіндлінг, тривога, депресія.

Вступ. Леветірацетам (ЛВР) є протисудомною сполукою (препаратом), молекула якого за своєю структурою не нагадує жоден із антиепілептичних препаратів [1]. До сьогодні не є остаточно встановленими механізми здійснення антиепілептичного впливу ЛВР. Так, одним із можливих механізмів може бути здатність препарату зв'язуватись з синаптичним везикулярним протеїном 2А (SV2A), що має своїм наслідком непряме гальмування пресинаптичного вивільнення нейромедіаторів [2]. ЛВР вивільняє іони кальцію з внутрішньоклітинних депо, що підвищує внутрішньоклітинний вміст Ca^{2+} [3]. Також ЛВР здатен гальмувати кальцієві канали N-типу, що також змінює внутрішньоклітинний вміст іонізованого кальцію [4]. Крім того, для дії препарату характерним є антагоністичний вплив щодо негативної алостеричної модуляції іонами цинку та Я-карболінів ГАМК та гліцин-викликаних трансмембранних струмів [5].

Важливою особливістю ЛВР є як широкий спектр здійснення антиепілептичних впливів, так і відсутність впливів на когнітивну активність пацієнтів [1], що складають значні переваги препарату перед відомими антиепілептичними засобами. Важливим аспектом дії ЛВР є його коригуючий вплив на порушення поведінки, які спостерігаються в міжнападовий період [6]. До останнього часу не проводилось досліджень особливостей кіндлінг-провокованих поведінкових порушень за умов використання ЛВР, які є еквівалентами відповідних клінічних синдромів, притаманних розвитку епілепсії [7].

Тому метою даного дослідження було вивчення особливостей поведінки кіндлінгових щурів – в тесті відкритого поля, а також в тестах припіднятого хрестоподібного лабіринту та плавальному тесті Порсолта за умов застосування ЛВР.

Матеріал і методи дослідження. Досліди проведено за умов гострого експерименту на щурах лінії Вістар масою тіла від 180 до 270 г, яких утримували за звичайних умов доступу до їжі та пиття при 12 годинній зміні циклу освітлення та темряви. Дослідження проводили у відповідності до вимог GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Результати досліджень були схвалені комісією ОНМедУ з питань етичного проведення експериментальних досліджень.

Кіндлінг у щурів викликали шляхом щодобового застосування коразолу в підпороговій дозі (30,0 мг/кг, в/очер.). Всього здійснювали 21 введення епілептогену [7]. Тестування поведінкових реакцій проводили в 9.00–12.00 год, через 24 год з моменту останнього використання коразолу. Спостерігали тільки тих щурів, у яких останні три введення коразолу супроводжувались виникненням генералізованих клонікотонічних судомних нападів.

Дослідження поведінки щурів у відкритому полі проводили впродовж 3 хв [8, 9]. Визначали загальне число пересічених квадратів, число пересічених центральних квадратів, число вертикальних стійок із опорою та без опори на стінку камери для спостереження, число зазирань у отвори підлоги, число епізодів грумінгу, уринацій та дефекацій.

В тесті припіднятий хрестоподібний лабіринт (ПХЛ) проводили оцінку впливів анксіолітичних препаратів. Щурів розміщували в центрі приладу, який складався з чотирьох рукавів, які під прямим кутом хрестоподібно розходились у напрямку від центрального майданчика: два протилежних один до одного були відкритими та два – закритими, затемненими. Висота над підлогою складала 1 м. Експерименти проводили за умов звичайного освітлення впродовж 5 хв. Визначали час, який тварини проводили у відкритих та закритих рукавах, число заходів щурів до відкритих та закритих рукавів [8, 10].

Депресивноподібну поведінку вивчали в тесті Порсолта. Експериментальних тварин розміщували в скляному циліндрі (23/50 см), який на дві третини був заповнений водою температурою 25 °С на 15 хв, після чого діставали з води та обсушували протягом години. Через 24 г щура повторно опускали в циліндр з водою. Депресивноподібний стан оцінювали за тривалістю іммобілізації протягом 5 хв повторного спостереження. Під імобілізацією розуміли повну відсутність плавальних рухів та пасивне утримання тварини на поверхні води [11].

ЛВР (UCB, Бельгія) вводили внутрішньоочеревинно в дозах 20,0 та 80,0 мг/кг за 30 хв до спостереження. Щурам групи контролю за тих же умов застосовували розчин «Твін–80».

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням методу one-way ANOVA та критерію Newman- Keuls.

Результати й обговорення. Повторні введення коразолу у підпороговій дозі супроводжувались виникненням судомних проявів – посмикувань окремих груп м'язів та клонічних м'язових скорочень, що спостергіалось після 3–5 інєкцій коразолу. Вже після 7–15 застосувань коразолу у щурів спостергіали генералізвані судомні напади з падінням на бік та післясудомною депресією і після 19 застосування епілептогену подібні реакції реєструвались у всіх експериментальних тварин. Таким чином, поведінкові розлади спостерігали у тварин, які у відповідь на останні три ін'єкції епілептогену демонстрували виникнення генералізованих тоніко-клонічних нападів.

Спостереження за поведінкою щурів у тесті відкритого поля показало, що загальне число пересічених квадратів кіндлінговими щурами було на 32,5 % меншим, порівняно з таким у щурів групи контролю (P<0,05), тоді як число пересічених центральних квадратів було меншим в 3,9 раза (рис. 1, I і II). За умов застосування ЛВР в дозі 80,0 мг/кг, в/очер. загальне число пересічених квадратів та число пересічених центральних квадратів не відрізнялись від таких в групі інтактних щурів (група контролю) і перевищувало вихідне значення показника в групі на 25,3 % та в 3,2 раза (P<0,05).

Число вертикальних стійок у кіндлінгових щурів було меншим, порівняно з показником у інтактних щурів – стійок з опорою в 2,3 раза та без опори в 6,1 раза (P<0,05) (рис. 1, III IV). Застосування ЛВР в дозі 80,0 мг/кг в/очер. супроводжувалось зростанням досліджуваних показників, порівняно з вихідними, відповідно в 1,9 та в 4,3 раза (P<0,05). При цьому досліджувані показники не відрізнялись від таких, які реєструвались у щурів групи контролю (P>0,05). Слід зазначити, що ЛВР в дозі 20,0 мг/кг, в/очер викликав достовірне, порівняно з вихідним рівнем, збільшення числа пересічених центральних квадратів – в 2,7 раза (P<0,05) (рис. 1, IV).

Кіндлінгові щури демонстрували збільшене число уринацій та дефекацій, які перевищували відповідні показники в групі контролю відповідно в 1,9 та в 2,0 рази (p<0,05) (рис. 1, VII, VIII). На тлі застосування ЛВР (80,0 мг/кг, в/очер.) досліджувані показники не відрізнялись від таких, які було зареєстровано у інтактних щурів групи контролю і за цих умов число дефекацій достовірно (на 45,2 %) зменшувалось, порівняно з вихідним значенням показника в групі кіндлінгових щурів (P<0,05) (рис. 1, VIII).

Кіндлінгові щури знаходились у відкритій частині лабіринту протягом проміжка часу, який був у 2,5 раза меншим від такого у щурів групи контролю (P<0,05) (рис. 2, А). При цьому також достовірно, порівняно з групою контролю, зростав період перебування щурів у затемненій частині лабіринту (на 22,7 %, P<0,05). У групі інтактних щурів, яким застосовували ЛВР (20,0 мг/кг, в/очер.) спостерігалось зменшення (на 7,7 %) часу перебування експериментальних тварин у відритій частині лабіринту. В групі кіндлінгових щурів цей показник був вищим, порівняно з його вихідним значенням, в 1,65 раза (P>0,05) і залишався меншим від такого в групі інтактних щурів, яким застосовували ЛВР (20,0 мг/кг) на 29,3 % (p<0,05) (рис. 2, А). На тлі застосування ЛВР в дозі 80,0 мг/кг, в/очер. тривалість перебування кіндлінгових щурів у відкритій частині лабіринту збільшувалась, порівняно з вихідним значенням показника, в 2,1 раза і при цьому не відрізнялась від такої в групі контролю (інтактні щури) (p>0,05) (рис. 2, А). Число заходів кіндлінгових щурів у закриті рукави лабіринту перевищувало відповідний показник в групі контролю в 1,8 раза (P<0,05) (рис. 2, Б). Цей показник залишався більш високим на тлі застосування ЛВР кіндлінговим щурам в дозі 20,0 мг/кг, в/очер та перевищував відповідний показник в групі інтактних щурів із застосуванням ЛВР в аналогічній дозі в 1,4 раза (P<0,05). Застосування ЛВР у дозі 80,0 мг/кг, в/очер. супроводжувалось зменшенням числа заходів щурів у закриті рукави лабіринту, порівняно з відповідним показником у вихідному фоні, на 24,8 % (P<0,05) і при цьому досліджуваний показник не відрізнявся від такого, який реєструвався в групі контролю (P>005) (рис. 2, Б).

В тесті Порсолта період депресії щурів групи контролю був меншим порівняно з тим, що спостерігався у кіндлінгових щурів, на 36,7 % (P<0,05) (рис. 3). За умов застосування ЛВР в дозах 20,0 та 80,0 мг/кг, в/очер. досліджуваний показник залишався більш високим, ніж в групі контролю – на 38,6 % (P<0,05) та на 10,6 % (P>0,05) відповідно. Причому введення ЛВР в більш високій дозі зменшувало тривалість періоду депресії, порівняно з такою у вихідному фоні, на 27,9 % (P<0,05) (рис. 3).

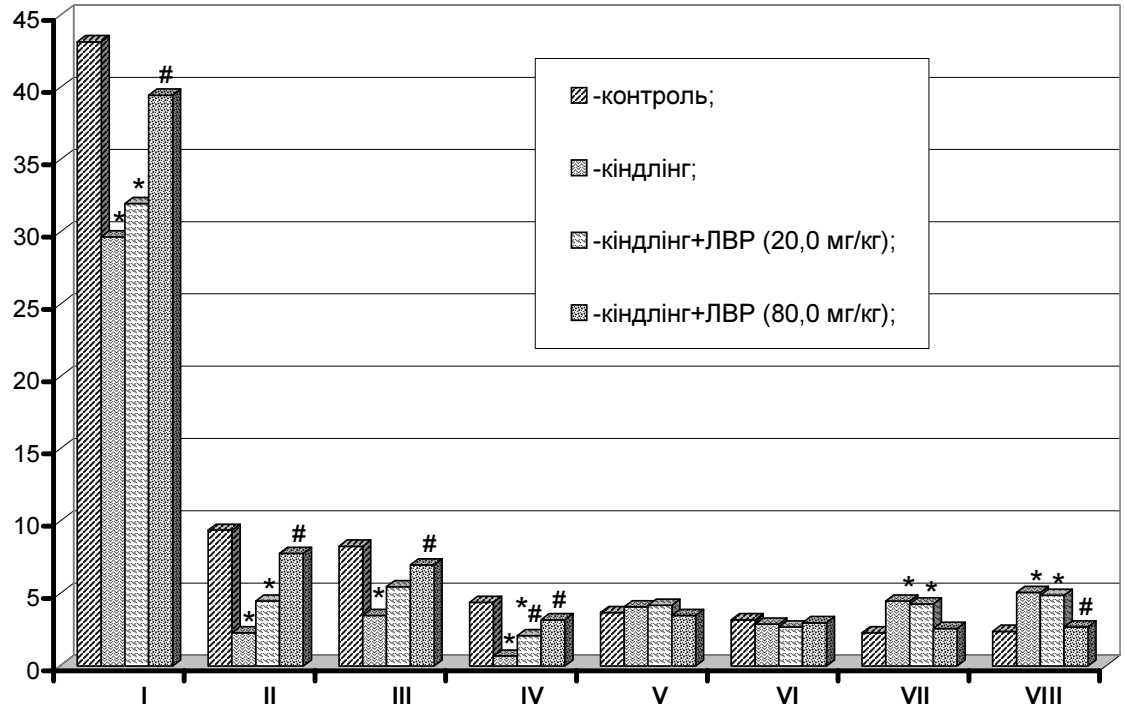


Рис. 1. Показники поведінки інтактних та кіндлінгових щурів в тесті «відкрите поле».

П о з н а ч к и: по осі абсцис – I – число пересічених квадратів; II – число пересічених центральних квадратів; III – вертикальні стійки з опорою; IV – вертикальні стійки без опори; V – зазирання у отвори підлоги; VI – грумінг; VII – число уринацій; VIII – число болюсів. По осі ординат – абсолютні значення досліджуваних показників.

* – P<0,05 – порівняно до показників в групі контролю; # – P<0,05 – порівняно до вихідного значення показників в групі кіндлінгових щурів (ANOVA+ Newman – Keuls тест).

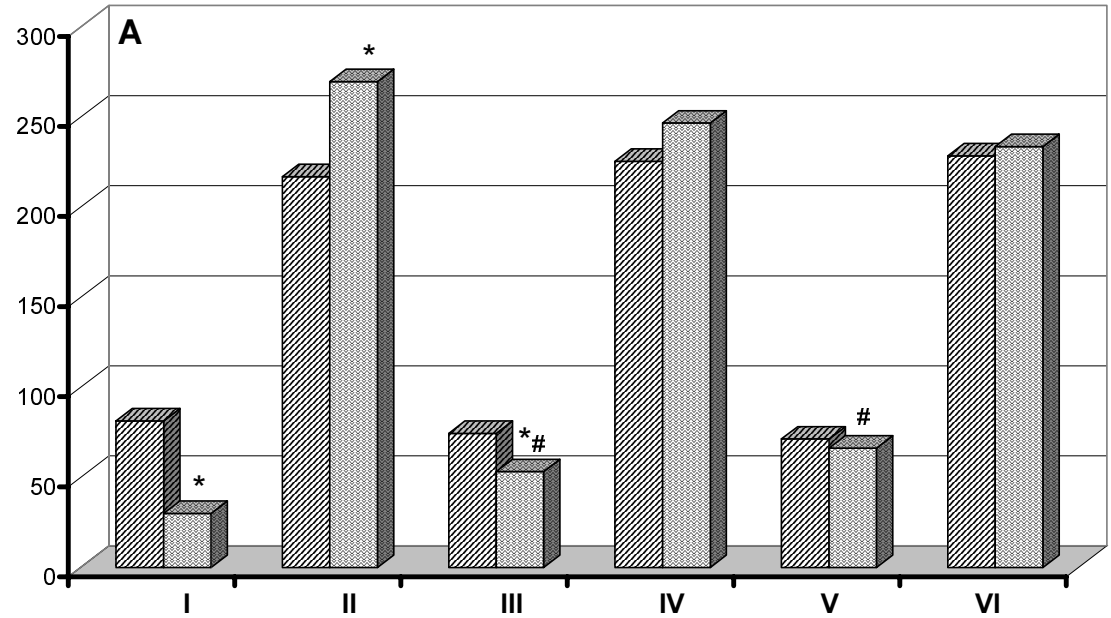


Рис. 2. Вплив ЛВР на поведінку інтактних і кіндлінгових щурів у припіднятому хрестоподібному лабіринті.

П о з н а ч к и: фрагмент А – тривалість перебування у відкритій (I, III, V) та закритій (II, IV, VI) частинах лабіринту. По осі ординат – секунди.
На обох фрагментах – III і IV – ефекти ЛВР в дозі 20,0 мг/кг та V,VI–80,0 мг/кг, в/очер.

* – P<0,05 – порівняно з показниками в групі контролю; # – P<0,05 – порівняно з вихідним значенням показників в групі кіндлінгових щурів (ANOVA+ Newman – Keuls тест).

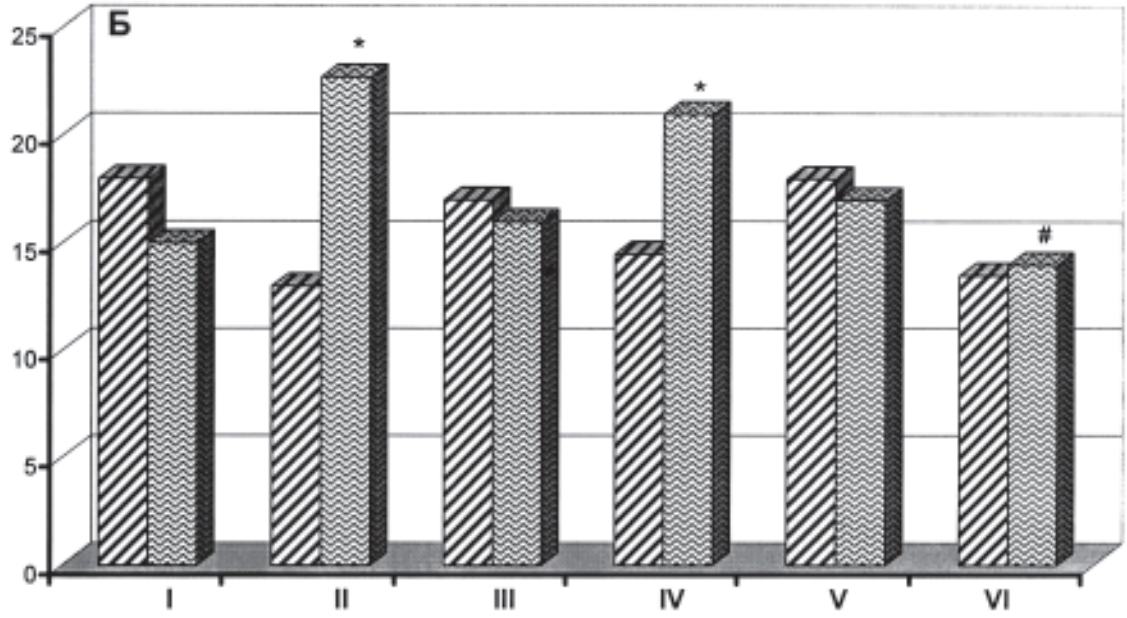


Рис. 2 (продовження). Вплив ЛВР на поведінку інтактних і кіндлінгових щурів у припіднятому хрестоподібному лабіринті.

П о з н а ч к и: фрагмент Б – число заходів у закриті (I, III, V) та відкриті (II, IV, VI) рукави лабіринту. По осі ординат – досліджуваний показник.
На обох фрагментах – III і IV – ефекти ЛВР в дозі 20,0 мг/кг та V,VI–80,0 мг/кг, в/очер.

* – P<0,05 – порівняно з показниками в групі контролю; # – P<0,05 – порівняно з вихідним значенням показників в групі кіндлінгових щурів (ANOVA+ Newman – Keuls тест).

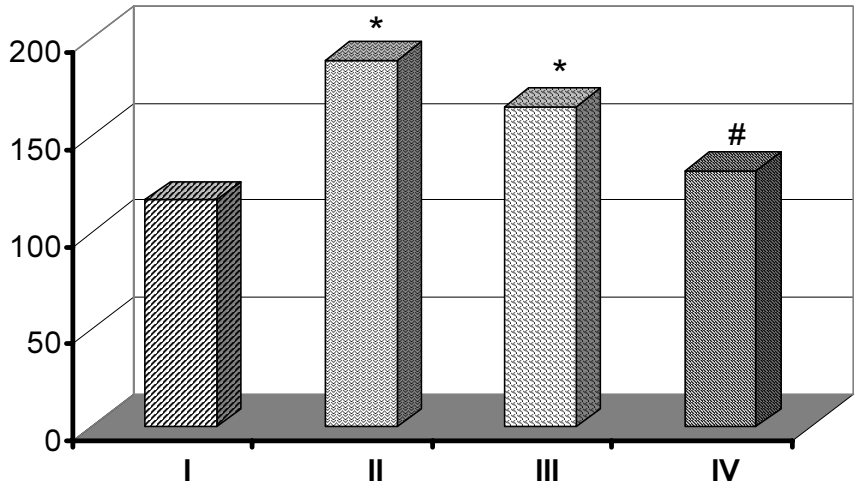


Рис. 3. Показники депресивної поведінки щурів в тесті Порсолта.

П о з н а ч к и: по осі абсцис – I – інтактні і II – кіндлінгові щури; III – введення кіндлінговим щурам ЛВР в дозі 20,0 мг/кг та IV – 80,0 мг/кг, в/очер. По осі ординат – секунди.

* – P<0,05 – порівняно з показниками в групі контролю; # – P<0,05 – порівняно з вихідним значенням показників в групі кіндлінгових щурів (ANOVA+ Newman – Keuls тест).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у щурів з хімічним кіндлінговим синдромом, який було викликано застосуванням коразолу, в міжнападовому періоді формуються порушення поведінки, які можливо характеризувати як тривожно-депресивні розлади. Так, за умов відтворення коразолового кіндлінгу у щурів спостерігалось зменшення часу перебування у відкритих рукавах лабіринту в 2,5 раза та зменшення числа заходів щурів до цих рукавів, порівняно з відповідними показниками в групі контролю. Також у щурів реєструвалось збільшення тривалості де-

пресивного періоду в тесті плавання Порсолта, підвищення числа уринацій та дефекацій, зменшення числа заходів в центральні квадрати відкритого поля, що є свідченнями депресивного та тривожного компонентів в патогенезі кіндлінгового синдрому [8–11].

Слід зазначити, що формування кіндлінг-синдрому є залежним від вихідних показників експериментальних тварин щодо проявів тривожності та депресивної поведінки [10, 12]. Так, щури з високим вихідним рівнем тривожності здатні демонструвати високу швидкість формування кіндлінгу [10, 12]. Також більшу швидкість розвитку проявів кіндлінгового синдрому спостерігають у щурів, які мають більш виразну вихідну депресію, яка визначалась в тесті Порсолта [11].

Підвищення тривожності у щурів з експериментальним кіндлінгом, яка була визначена в нашому дослідженні, відповідає результатам досліджень [13], які свідчать про те, що пентиленететразолевий кіндлінг у щурів лінії Вістар характеризується зниженням числа пересічених квадратів в тесті «відкрите поле», зниженням числа вертикальних стійок, а також збільшенням числа дефекацій. Разом з тим, електростимуляційний амигдалярний кіндлінг залежно від вихідного рівня тривожності, міг супроводжуватись як анксіогенними так і анксіолітичними ефектами [12].

Зазначені відмінності коразолового та електроподразнювального кіндлінгу можуть пояснюватися взаємодією коразолу з бензодіазепіновими рецепторами, забезпечуючи зниження їх активності в процесі формування кіндлінгу [14]. При цьому визначене в дійсному дослідженні збільшення часу перебування щурів у відкритих рукавах лабіринту слід розглядати в якості анксіолітичних впливів ЛВР. Також анксіолітичними є впливи ЛВР у відношенні до показників тривожності кіндлінгових щурів, які визначались в тесті відкритого поля.

Під впливом ЛВР також спостерігалось усунення депресії, яка визначалась у кіндлінгових щурів в тесті Порсолта, а також збільшувалась рухова активність експериментальних тварин в тесті відкритого поля. Можливо, що в основі ефективності ЛВР у відношенні до проявів тривожно-депресивних розладів у щурів із хронічною епілептичною активністю знаходиться зміна функціонального стану бензодіазепін-ГАМК-іоноформного рецепторного комплексу в напрямку збільшення афінності до лігандів бензодіазепінових рецепторів [10, 14].

Висновки. 1. У щурів з коразол-провокованим кіндлінгом в міжнападовому періоді спостерігається підвищення тривожності та депресивних поведінкових проявів.

2. Застосування леветирацетаму (100 мг/кг, в/очер.) усуває кіндлінг-провоковані тривожно-депресивні поведінкові прояви.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дозволяють розробити методи комбінованого лікування тривоги та депресії у хворих на епілепсію із використанням в лікувальному комплексі леветирацетаму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cumbo E. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epilepsy and Alzheimer's disease / E. Cumbo, L. D. Ligori // Epilepsy Behav. – 2010. – Vol.17. – P. 461–466.

2. The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca2+ channels through an intracellular pathway/ C. Vogl, S. Mochida, C. Wolff [et al.] //Mol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 82. – P. 199–208.

3. Nagarkatti N. Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP3 receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture / N. Nagarkatti, L. S. Deshpande, R. J. DeLorenzo // Neurosci. Lett. – 2008. – Vol. 436. – P. 289–293.

4. Lukyanetz E. A. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam / E. A. Lukyanetz, V. M. Shkryl, P. G. Kostyuk // Epilepsia. – 2002. – Vol. 43. – P. 9–18.

5. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents / J. M. Rigo, G. Hans, L. Nquyen [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2002. – Vol.136 – P. 659– 672.

6. Effect of levetiracetam on depression and anxiety in adult epileptic patients/ M. Mazza, A. Martini, M. Scoppetta, S. Mazza // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 539–543.

7. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 350 с.

8. Лапин И. П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперимента и критика методики / И. П. Лапин // Эксп. и клин.фармакол. – 2000. – № 3. – С. 58–62.

9. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытое поле» / А. Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деят. – 1981. – № 2. – С. 301–307.

10. Runke D. Assessment of anxiety-like behaviors in female rats bred for differences in kindling susceptibility and amygdala excitability / D. Runke, D. C. McIntyre // Brain Res. – 2008. – Vol.1240. – P. 143–152.

11. Influence of carbamazepine on kindling grades in depressive and non-depressive rats / M. Barbakadze, I. Bilanishvili, M. Chkhetiani [et al.]// Georgian Med. News. – 2010. – Vol.182. – P. 68–71.

12. Adamec R. Anxiolytic and anxiogenic effects of kindling—role of baseline anxiety and anatomical location of the

kindling electrode in response to kindling of the right and left basolateral amygdale/ R. Adamec, T. Shallow, P. Burton // Behav. Brain Res. – 2005. – Vol.159. – P. 73–88.

13. Effects of bee products on pentylenetetrazole-induced seizures in the rat/ N. Zarraga-Galindo, P. Vergara-Aragon, S. Rosales-Melendez [et al.] // Proc. West. Pharmacol. Soc. – 2011. – Vol. 54. – P. 33–40.

14. Свойства бензодиазепиновых рецепторов мозжечка крыс после острых судорог и развития коразолового киндлинга / А. С. Базян, Р. Н. Глебов, М. Н. Карпова [та ін.] // Журн. высш. нервн. деят. – 1998. – № 1. – С. 135–142.

PECULIARITIES OF RATS WITH CHRONIC FORM OF EPILEPTIC ACTIVITY BEHAVIOR UNDER CONDITIONS OF LEVETIRACETAM APPLICATION

©T. M. Muratova

Odesa National Medical University

SUMMARY. Corazol-induced kindling (30.0 mg/kg, i.p. daily during three weeks) was characterized by the reduction of behavior in open field, increasing visits and time spent in dark parts of elevated labirynth and prolongation of depression in Porsolt test. Levetiracetam (LVR, 80.0 mg/kg, i.p.) caused the elevation of crossed central squares by 3.2 times pertained to their values registered after kindled state was fully developed, and restored rearings, number of boluses as well ($P<0.05$). Besides, LVR increased the time which kindled rats spent in open part of labirynth by 2.1 times and reduced of the number of enterings into the dark parts of labirynth by 24.8 % pertained to initial values ($P<0.05$). The time of depression determined in Porsolt test in kindled rats was shortened by 27.9 % as well ($P<0.05$).

KEY WORDS: levetiracetam, corazol kindling, anxiety, depression.

Отримано 15.05.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження****, погляд на проблему*

УДК 612.357.8+611.531+616.319

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННІ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

©О. Ю. Надбродна

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Наведено огляд літературних даних щодо клінічних та морфологічних змін в людському організмі (зокрема в печінці) при захворюванні на метаболічний синдром.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, клінічні та морфологічні зміни.

Одним з найважливіших факторів ризику багатьох серйозних медичних проблем, що призводять до зниження якості життя, значного збільшення показників захворюваності та передчасної смерті, є ожиріння. В поєднанні з гіперліпідемією та цукровим діабетом формується симптомокомплекс, характерний для метаболічного синдрому. В індустріальних країнах серед населення старше 30 років поширеність метаболічного синдрому складає, за даними різних авторів, 10–20 % [1]. Це захворювання частіше зустрічається у чоловіків середнього віку, у жінок його частота зростає в менопаузальному періоді [2]. Клінічна значущість синдрому полягає в тому, що поєднання його компонентів в значній мірі прискорює розвиток і прогресування атеросклеротичних захворювань судин, які, за оцінками ВООЗ, займають перше місце серед причин смертності населення в індустріально розвинених країнах світу.

Вивчення проблеми метаболічного синдрому розпочалось ще на початку XX століття, проте вагомі дослідження припадають на 1966 р. Саме тоді J. Camus запропонував проаналізувати взаємозв'язок між розвитком гіперліпідемії, цукровим діабетом II типу та подагрою [3]. Подібний тип порушень обміну він назвав «метаболічним трисиндромом» (*trisyndrome metabolique*). В 1968 р. вчені H. Mehnert і H. Kuhlmann зауважили зв'язок між факторами, що призводять до порушень обміну на тлі артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, і впровадили термін «синдром достатку». Пізніше, у 1980 р., M. Henefeld і W. Leonhardt даний вид порушень назвали «метаболічним синдромом». Згодом вже декілька авторів (A. R. Christliebiin, M. Modaniin, 1985; L. Landsbergy, 1986; E. Ferranini та ін., 1987; H. Lithelliin, 1988) незалежно один від одного відзначили взаємозв'язок між розвитком у пацієнтів артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, інсулінорезистентності та ожиріння [4]. Із 1988 р. за пропозицією G. Reaven дану сукупність патологічних станів прийнято називати синдромом X, синдромом інсулінорезистентності, а згодом – метаболічним синдромом. У 1989 р. N. Kaplan довів, що більшість пацієнтів з таким синдромом страждають від ожиріння, а для розгорнутої клінічної картини цього виду метаболічних порушень запропонував термін «смертельний квартет» – ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та гіпертригліцеридемія. Пізніше було виявлено цілу низку станів, які асоціюються з синдромом інсулінорезистентності: гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) з діастолічною дисфункцією, підвищення внутрішньосудинного згортання крові тощо. На даний час найчастіше вживають термін «метаболічний синдром» [2, 5, 6].

При детальнішому дослідженні патогенезу цієї патології науковці виділили наступні складові: інсулінорезистентність (зниження інсулінозалежної утилізації глюкози тканинами); гіперінсулінемія (компенсаторний механізм); порушення толерантності до глюкози, пізніше – порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще); абдомінальне ожиріння; гіпертригліцеридемія; низькі рівні холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ); артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця (ІХС); мікроальбумінурія; гіперурикемія; зниження фібринолітичної активності крові; гіперлептинемія та резистентність до лептину [7].

Крім перерахованих вище ознак метаболічного синдрому можуть спостерігатися також жировий гепатоз, синдром нічного апное і порушення пуринового обміну. Поєднання окремих компонентів синдрому може розглядатися в рамках метаболічного синдрому тільки за наявності інсулінорезистентності. ВООЗ рекомендує такі критерії метаболічного синдрому:

інсулінорезистентність, що ідентифікується за одним з наступних станів:

– ЦД II типу;

– гіперглікемія натщесерце;

– порушення толерантності до глюкози;

– засвоєння глюкози менше нижнього квартиля на фоні гіперінсулінемії та еуглікемії при нормальному рівні глікемії натще (< 6,1 ммоль/л, або < 110 мг/дл) [8].

Обов'язкова наявність будь-яких двох факторів з наступних:

– наявність АГ: систолічний артеріальний тиск (САТ) > 140 мм рт. ст. або діастолічний (ДАТ) > 90 мм рт. ст.;

– рівень тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові ≥1,7ммоль/л (≥150 мг/дл) та/або рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) <0,9 ммоль/л (<35 мг/дл) у чоловіків, <1 ммоль/л (<39 мг/дл) у жінок;

– індекс маси тіла (ІМТ) <30 кг/м^2 та/або коефіцієнт об'єму талія/стегно >0,9 у чоловіків, >0,85 у жінок;

– рівень альбумінурії≥20 мкг/хв або співвідношення альбумін/креатинін ≥30 мг/г [9].

Зрозуміло, що не всі компоненти метаболічного синдрому зустрічаються одночасно. Фахівці стверджують, що розвиток у людини метаболічного синдрому обумовлений генетичними чинниками, тобто дана патологія належить до спадкових захворювань, а, отже, метаболічні порушення починають формуватися ще в підлітковому та юнацькому віці, задовго до клінічних проявів цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії і атеросклеротичних уражень судин.

Першою ознакою, що може свідчити про дану патологію, може бути ожиріння, а саме ожиріння за абдомінально-вісцеральним типом. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, густіше іннервована, має ширшу сітку капілярів і безпосередньо зв'язана з портальною системою. Вісцеральні адипоцити містять значну кількість β-адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно незначну кількість α-2-адренорецепторів та рецепторів до інсуліну, що й спричиняє високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку – до антиліполітичної дії інсуліну та забезпечує схильність абдомінального ожиріння [5, 10]. Відомо, що адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують вільні жирні кислоти (ВЖК), що потрапляють у портальну вену печінки. Високі концентрації ВЖК пригнічують поглинання інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії та відносної ІР, яка поєднується з гіперглікемією та гіпертригліцеридемією. В умовах інсулінорезистентності при вісцеральному ожирінні, унаслідок зміни активності ліпопротеїнліпази і печінкової тригліцеридліпази прогресують ознаки дисліпідемії, яку при метаболічному синдромі найповніше характеризує так звана ліпідна тріада: поєднання гіпертригліцеридемії, низького рівня ЛПВЩ і підвищення фракції дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є основними факторами, які призводять до розвитку цукрового діабету 2 типу, при якому в подальшому виникає гіперглікемія, прогресує порушення секреції інсуліну β-клітинами і, відповідно, посилюється периферійна інсулінорезистентність. Таким чином, вказані процеси при метаболічному синдромі самостійно або опосередковано спричиняють патологічний вплив на серцево-судинну систему, і, в кінцевому підсумку, прискорюють розвиток атеросклеротичних судинних захворювань [4, 5].

Взаємозв'язок між ураженням печінки та змінами серцево-судинної системи (ССС) відзначений клініцистами давно, але механізм цих взаємодій залишається до кінця не з'ясованним. Захворювання гепатобіліарної системи призводять до порушення внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, прискорюють розвиток атеросклеротичних процесів. Саме таких висновків, після проведених досліджень, дійшов ряд фахівців: Kubo S. N., Walter B. A., John D. H. A. в 1987; Grose R. D. Nolan I., Dillon I. F. в 1995; Sherlok Sh., Duly G. в 2001; Свінціцький А. С. в 2005. Розглянувши структуру та функції тканин здорової печінки можна проаналізувати взаємообумовлені зміни її морфології та функцій при досліджуваній патології. Печінка – найкрупніша залоза, що виконує в організмі ряд життєво важливих функцій, до числа яких належать: знешкодження продуктів обміну білків; депонування і фільтрація крові; інактивація гормонів, біогенних амінів, лікарських і отруйних речовин; перетворення моносахаридів в глікоген, депонування його і зворотний процес; утворення білків плазми крові: фібриногену, альбумінів, протромбіну і ін.; утворення жовчі і її пігментів; метаболізм заліза; участь в обміні холестерину; депонування жиророзчинних вітамінів: A, D, E, K; участь в знешкодженні чужорідних частинок, зокрема бактерій, що поступають з кишечника, шляхом фагоцитозу зірчастими клітинами; у ембріональному періоді виконує кровотворну функцію [11].

Гіперглікемія, гіперліпідемія, порушення інших ланок обміну речовин нерозривно пов'язані з патологією основної біохімічної лабораторії організму – печінки. Вона є одним з провідних органів регуляції вуглеводного та ліпідного обміну, депо глікогену, місцем синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності. Порушення обміну речовин обов'язково асоціюється зі змінами функції печінки. Наслідком зниження чутливості гепатоцитів до інсуліну є зменшення глюконеогенезу та збільшення синтезу жирних кислот. Розвивається жирова дистрофія (стеатоз) печінки, збільшуються її розміри, виникає ферментативна недостатність. Синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності призводить до зростання ліпідемії та атерогенності крові, розвитку ожиріння. При розвиткові стеатозу та склеротичних змін печінки відбувається формування портальної, а потім і системної гіпертензії. Таким чином, патологія печінки має зв'язок з усіма складовими метаболічного синдрому Х [12]. Печінковою маніфестацією МС є розвиток неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) та неалкогольного стеатогепатозу (НАСГ), виникнення яких сприяє розвитку декомпенсації вуглеводного та ліпідного обмінів,

а відтак суттєво знижує якість життя хворих. Частота виникнення НАСП у хворих на МС складає в середньому 60–70 %, НАСГ – 20–25 %, цирозу печінки – 2–3 %. Неалкогольний стеатогепатит відображає ураження печінки у осіб, які не зловживають алкоголем, і характеризується поєднанням жирової дистрофії та гепатиту (глобулярного або портального). Для даної патології характерним є підвищення активності ферментів печінки в крові і морфологічні зміни в біоптатах печінки, що подібні до змін при алкогольному гепатиті. Однак, хворі НАСГ не вживають алкоголь у кількостях, які здатні викликати пошкодження печінки. Патогенез НАСГ до сьогодні залишається неуточненим.

В ході вивчення даної патології науковці з'ясували, що мають місце дистрофічні, запальні, компенсаторні зміни в структурах печінки, такі як: крупнокрапельна, дрібнокрапельна жирова дистрофія, яка є результатом двох або більше уражень печінки. Перше ураження відповідно виникає внаслідок стеатозу, ймовірно, спричиненого порушеннями ліпідного метаболізму, індукованого ожирінням, включаючи підвищений ліполіз тригліцеридів жирової тканини, що підвищує доставку вільних жирних кислот до печінки, підвищує de novo літогенез і знижує окиснення жирних кислот у печінці. При зниженні захисних властивостей мембрани гепатоцитів від токсичного впливу вільних жирних кислот відбувається пряме або опосередковане окислювальним стресом пошкодження мітохондрій, апоптоз і некроз гепатоцитів. Другим ураженням може бути пероксидація жирів у печінці та цитокінів, опосередкованих пошкодженням, які можуть викликати пряме пошкодження клітин, запалення та фіброз. Фіброз печінки є результатом хронічного пошкодження печінки та накопичення позаклітинних матриксних протеїнів. Внаслідок накопичення позаклітинних протеїнів, що спотворюють нормальну архітектоніку гепатоцитів за рахунок формування рубців, і подальшого розвитку вогнищ регенерації гепатоцитів, відбувається формування цирозу. Початок фіброзу підступний: більшість симптомів ураження печінки проявляється після формування цирозу. У разі хронічного ураження гепатоцитів (як при неалкогольному стеатозі печінки) гепатоцити заміщуються надмірною кількістю білків екстрацелюлярного матриксу, включаючи фібрилярний колаген. Спочатку він локалізується навколо портальних трактів, в міру прогресування захворювання спостерігається трансформація колагенових волокон в мостоподібний фіброз, результатом чого є формування цирозу. Печінковий фіброз асоціюється зі зміною як кількісного, так і якісного складу екстрацелюлярного коллагенового матриксу (ЕКМ). При сильно виражених морфологічних змінах печінка містить приблизно в 6 разів більше ЕКМ, включаючи колаген, фібронектин, еластин і протеоглікани. Зірчасті клітини печінки (ЗКП) є основним продуцентом ЕКМ в пошкодженій печінці. У нормальній печінці зірчасті клітини знаходяться в просторі Дисс і є основним акумулятором вітаміну А. Внаслідок хронічного пошкодження спостерігається активація даних клітин або їх диференціювання в міофібробластоподібні клітини, які набувають скоротливих, прозапальних і фіброгенетичних властивостей. Інші печінкові клітини, відмінні від зірчастих, також можуть мати фіброгенний потенціал. Адипокіни, які є цитокінами жирової тканини, також беруть участь в фіброгенезі [13]. Лептин необхідний для активації зірчастих клітин та розвитку фіброзу. Адипонектин в основному інгібує фіброгенез печінки як in vivo, так і in vitro. Дія цих цитокінів важлива при розвитку фіброгенезу, пов'язаного з ожирінням (наприклад, у пацієнтів з метаболічним синдромом).

Отже, для даної патології характерна сукупність певних морфологічних змін структури печінки: в окремих ділянках печінкових часточок спостерігається формування дрібних гранульом в балках на місці зруйнованих гепатоцитів із 3–5 гістіоцитарних клітин, активізація клітин Купфера, капіляризація синусоїдів, поява полів фіброзу. В деяких пацієнтів виявляється холестаз, краплі жовчі в гепатоцитах. У пацієнтів з метаболічним синдромом морфологічна картина печінки характеризується крупнокрапельним стеатозом переважно в 3 зоні ацинуса, в поєднанні з відсутністю або мінімальною кількістю тілець Меллорі, пошкодженням (балонною дистрофією) гепатоцитів і лобулярним запаленням (поліморфноядерні лейкоцити і мононуклеари). У більшості пацієнтів рівень білірубіну знаходиться в межах норми, у решти відмічається незначне підвищення показників білірубіну.

Підсумовуючи вищесказане можна стверджувати, що поєднання ожиріння і ЦД 2-го типу суттєво підвищує ризик виникнення НАСГ, який серед хворих на метаболічний синдром зустрічається частіше у жінок 40–60 років. Діагностика НАСГ у хворих на метаболічний синдром є надзвичайно важливою у зв'язку з необхідністю призначення даній категорії пацієнтів гіпотензивних, гіпоглікемічних лікарських засобів, статинів, що потенціює ризик виникнення медикаментозно-індукованого стеатозу/стеатогепатиту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease / E. M. Brunt, S. Ramrakhiani, B. G. Cordes [et al.] // Modern Pathology. – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 49–56.

2. Клинико-морфологические особенности неалкогольного стеатогепатита / Х. Х. Мансуров, Г. К. Мироджов, Ф. Х. Мансурова [и др.] // Клин. медицина. – 2009. – Т. 83, № 4. – С. 37–40.

3. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / / P. Angulo, J. M. Hui, G. Marchesini [et al.] // Hepatol. – 2007. – Vol. 45. – P. 846–854.

4. Циммерман Я. С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты / Я. С. Циммерман // Клин. медицина. – 2009. – Т. 82, № 7. – С. 9–14.

5. Буеверов А. О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия / А. О. Буеверов // Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение : методическое пособие / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : ООО «Изд. дом «М-Вести», 2009. – С. 32–43.

6. Степанов Ю. М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова // Мистецтво лікування. – 2009. – № 3 (19). – С. 58–63.

7. Бугаєва А. Что скрывает метаболический синдром? / А. Бугаєва // Здоров'я України. – 2009. – № 1–2 (206–207). – С. 44–45.

8. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease / K. G. Tolman, V. Fonseca, A. Dalpiaz, M. H. Tan // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 30. – P. 734–743.

9. Фадеенко Г. Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г. Д. Фадеенко, К. А. Просоленко, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (40). – С. 4–9.

10. Харченко Н. В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н. В. Харченко, С. В. Анохіна, С. В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1 (27). – С. 36–39.

11. Мітченко О. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування : методичні рекомендації робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань та Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Української асоціації кардіологів / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. – К., 2012. – С. 3–4, 13–15.

12. Non-alcoholic steatohepatitis-induced fibrosis: Toll-like receptors, reactive oxygen species WJG / D. A. Brenner, E. Seki, K. Taura [et al.]. – 2014. – Vol. 18, Issue 22.

13. Browning J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. D. Browning, J. D. Horton // Clinical Investigation. – 2010. – Vol. 114. – P. 147–152.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF HUMAN ORGANISM WITH THE DISEASE IN METABOLIC SYNDROME

©O. Yu. Nadbrodna

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. The review of literature data on clinical and morphological changes in the human organism (particularly in the liver) in the metabolic syndrome was done.

KEY WORDS: metabolic syndrome, insulin resistance, clinical and morphological changes.

Отримано 03.11.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження****, погляд на проблему*

УДК 615.384:615.017:616.441:616-001.17

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВІДНОСНОЇ МАСИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ ПРОТЯГОМ МІСЯЦЯ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ КОЛОЇДНИМИ ГІПЕРОСМОЛЯРНИМИ РОЗЧИНАМИ ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ ТА HAES-LX-5 %

©І. К. Нурметова

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. У статті наведено результати дослідження динамічних змін відносної маси щитоподібної залози щурів без опіку та з опіком шкіри II–III ступенів. Корекцію було проведено протягом місяця фізіологічним розчином та гіперосмолярними розчинами Лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 %. Встановлені статистично значуще більші величини відносної маси щитоподібної залози у щурів, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом та HAES-LX-5 %.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: опік, щитоподібна залоза, відносна маса, Лактопротеїн з сорбітолом, HAES-LX-5 %.

Вступ. Збільшення частоти отримання опіків в побуті та на виробництві, в умовах катастроф мирного часу і регіональних військових конфліктах [1], а також складність патогенезу та лікування робить опікову хворобу актуальним питанням сучасної теоретичної та практичної медицини [2]. При поширених і глибоких опіках перебіг опікової травми набуває характеру загального захворювання із залученням життєво важливих органів [3], в тому числі і щитоподібної залози (ЩЗ), яка реагує порушенням своїх функцій і зміною тиреоїдних показників, що призводить до розвитку адаптаційного синдрому [4]. Важливим показником фізіологічного стану будь-якого органа є його відносна маса та структурні зміни, які в подальшому відображаються на його функціях [5].

Мета нашої роботи – дослідження динамічних змін відносної маси щитоподібної залози на фоні експериментального введення фізіологічного розчину, розчинів HAES-LX-5 % і Лактопротеїну з сорбітолом на 1, 3, 7, 14, 21 і 30 добу експерименту в нормі та після опіку шкіри у щурів.

Матеріали і методи дослідження. У рамках наукового співробітництва між ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України» (м. Львів) та Вінницьким національним медичним університетом імені М. І. Пирогова експериментальні дослідження терапевтичної дії інфузійних препаратів: 0,9 % розчину NaCl, референс-препарату Лактопротеїн з сорбітолом і досліджуваного препарату HAES-LX-5 % в умовах опікової хвороби (№ держреєстрації 0112U004187) були виконані на 359 білих щурах-самцях масою 160–180 г., отриманих з віварію Інституту фармакології і токсикології АМН України. Щурів утримували в умовах віварію науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні, при вільному доступі до води та їжі у вигляді збалансованого комбікорму за встановленими нормами. Температуру в приміщенні, де утримувалися тварини, підтримували на рівні 24–25 °С.

Протягом експерименту дотримувалися норм гуманного ставлення до експериментальних тварин і вимог, затверджених комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету № 5 від 4 березня 2010 року; Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами; правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (1984); методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження лікарських засобів».

Тварини були поділені на 6 груп: група № 1 – щури без опіку, яким проводили інфузію 0,9 % розчину NaCl; група № 2 – тварини без опіку, яким вводилиHAES-LX-5 %; група № 3 – щури без опіку, яким вводили препарат Лактопротеїн з сорбітолом; група № 4 – тварини з опіком, яким вводили 0,9 % розчин NaCl; група № 5 – щури з опіком, яким вводили HAES-LX-5 %; група № 6 – тварини з опіком, яким вводили препарат Лактопротеїн з сорбітолом.

Препарат Лактопротеїн з сорбітолом (виробництва ЗАТ «Біофарма») має широкий спектр метаболічних і фармакологічних ефектів, зокрема протишоковий та детоксикаційний, сприяє нейтралізації метаболічного ацидозу [6]. До його складу входять: альбумін – 50 г, сорбітол – 60 г, розчин натрію лактату 60 % – 35 г, натрію хлорид – 0,1 г, калію хлорид – 0,075 г, натрію гідрокарбонат – 0,1 г, вода для ін'єкцій – 1 л.

Новий вітчизняний кровозамінник був виготовлений в лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України» (м. Львів). HAES-LX-5 % – це комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат, що містить в якості колоїдної основи гідроксиетилкрохмаль з ММ 130000, п'ятиатомний спирт ксилітол, натрію лактат, солі натрію, калію, кальцію і магнію хлориду. Осмолярність

препарату становить 890 мОсмоль/л, що в 3 рази перевищує осмолярність ізотонічного розчину натрію хлориду і плазми крові.

Всім тваринам перед моделюванням патологічного стану бічні поверхні тулуба голили механічною машинкою і безпечною бритвою. Опік викликали шляхом прикладання до боків тварин нагрітих мідних пластинок, які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100 °С [7]. Загальна площа опіку у щурів становила 21–23 % при експозиції 10 с. Досліджувані речовини вводили раз на добу в дозі 10 мл/кг протягом 5–6 хв в нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер підшивали під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного ведення речовин. Всі маніпуляції з тваринами, включаючи декапітацію, проводили в умовах пропофолового наркозу 60 мг/кг в/в. Масу тіла щурів контролювали шляхом зважування тварин на настільних циферблатних вагах ВНЦ-2М (похибка: ±2 г). Для визначення абсолютної маси ЩЗ проводили зважування на аналітичних електронних вагах AXIS AN50 (ціна поділки – 0,0001 г).

Дослідження проводили в проблемній науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, сертифікованій ДФЦ МОЗ України (посвідчення № 003/10 від 11.01.2010 р.).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили в пакеті програм “STATISTICA 5.5” (належить ЦНІТ ВНМУ імені М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Достовірність відмінностей визначали за допомогою U-критерію Мана-Уїтні.

Результати і обговорення. Через добу після початку експерименту було встановлено, що відносна маса щитоподібної залози у щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 % статистично значуще більша, ніж у щурів з опіком, яким вводили фізіологічний розчин ($p<0,001$), щурів без опіку, яким проводили окреме введення HAES-LX-5 % та Лактопротеїну з сорбітолом ($p<0,05$) і має виражену тенденцію до більших значень, порівняно зі щурами з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом ($p=0,054$). Даний показник у щурів з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом, статистично значуще більший, ніж у щурів з опіком та введенням ізотонічного розчину ($p<0,05$) і має виражену тенденцію до більших значень, ніж у щурів без опіку, яким вводили HAES-LX-5 %($p=0,053$) (рис. 1).

Через 3 доби після початку експерименту відносна маса ЩЗ у щурів з опіком, яким вводили фізіологічний розчин, мала статистично значуще більші значення, ніж у щурів без опіку, яким вводили HAES-LX-5 % ($p<0,001$), щурів без опіку, яким вводили фізіологічний розчин та Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,01$) та щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 % ($p<0,01$). У щурів без опіку, яким вводили HAES-LX-5 %, величина показника була статистично значуще менша, ніж у щурів з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,01$), та мала тенденцію до менших значень, ніж у щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 %($p=0,073$) і щурів без опіку, яким вводили фізіологічний розчин ($p=0,061$). У щурів з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом, були встановлені статистично значуще більші значення показника, ніж у щурів без опіку, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,05$), щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 % ($p<0,05$), а також спостерігали тенденції до більших значень, ніж у щурів без опіку, яким вводили ізотонічний розчин ($p=0,065$) (рис. 1).

Встановлено, що через 7 діб після початку експерименту відносна маса ЩЗ у щурів без опіку, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом, мала статистично значуще менші значення ($p<0,05$), ніж у щурів без опіку, яким вводили фізіологічний розчин, а також мала тенденцію до менших значень ($p=0,066$), ніж у щурів без опіку, яким вводили HAES-LX-5 %. У щурів з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом, даний показник був статистично значуще більшим, ніж у щурів без опіку та введенням фізіологічного розчину ($p<0,01$) і мав незначну тенденцію до більших значень ($p=0,070$), ніж у щурів без опіку шкіри, яким вводили HAES-LX-5 % (див. рис. 1).

Через 14 діб після початку експерименту відносна маса ЩЗ у щурів з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом, була статистично значуще більша, ніж у щурів без опіку, яким окремо вводили досліджувані речовини ($p<0,001$), щурів з опіком, яким вводили фізіологічний розчин ($p<0,01$) та HAES-LX-5 % ($p<0,05$). Крім того, встановлено, що у щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 %, даний показник статистично значуще більший, ніж у щурів без опіку, яким окремо вводили HAES-LX-5 % ($p<0,001$), фізіологічний розчин та Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,01$). У щурів без опіку, яким вводили HAES-LX-5 %, відносна маса ЩЗ статистично значуще менша, ніж у щурів з опіком, яким вводили фізіологічний розчин ($p<0,05$) та має тенденцію до менших значень, ніж у щурів без опіку, яким вводили фізіологічний розчин ($p=0,068$) (рис. 1).

Через 21 добу після початку експерименту було встановлено, що відносна маса ЩЗ у щурів з опіком, яким вводили фізіологічний розчин, статистично значуще більша, ніж у щурів без опіку, яким проводили окреме введення досліджуваних речовин ($p<0,001$) та щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 % та Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,001$).

Крім того, встановлено, що даний показник у щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 % статистично значуще більший, ніж у щурів без опіку, яким проводили незалежне введення фізіологічного розчину, HAES-LX-5 % ($p<0,05$) та Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,001$). У щурів з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом, даний показник статистично значуще більший ніж у щурів без опіку, яким окремо вводили фізіологічний розчин, Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,001$) та HAES-LX-5 % ($p<0,01$) (рис. 1).

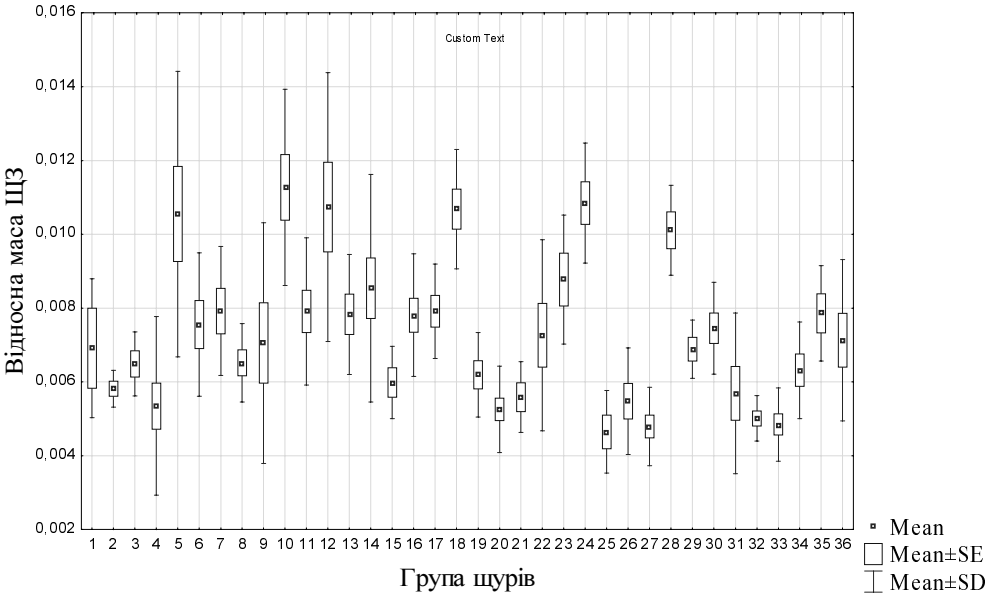


Рис. 1. Показники відносної маси щитоподібної залози протягом місяця після опіку шкіри та його корекції колоїдними гіперосмолярними розчинами.

Примітка тут і далі: Mean – середня вибірки; Mean±SE – похибка середньої; Mean±SD – стандартне відхилення середньої; 1 – 1 доба ізотонічний розчин; 2 – 1 доба HAES-LX-5 %; 3 – 1 доба Лактопротеїн з сорбітолом; 4 – 1 доба опік + ізотонічний розчин; 5 – 1 доба опік + HAES-LX-5 %; 6 – 1 доба опік + Лактопротеїн з сорбітолом; 7 – 3 доба ізотонічний розчин; 8 – 3 доба HAES-LX-5 %; 9 – 3 доба Лактопротеїн з сорбітолом; 10 – 3 доба опік + ізотонічний розчин; 11 – 3 доба опік + HAES-LX-5 %; 12 – 3 доба опік + Лактопротеїн з сорбітолом; 13 – 7 доба ізотонічний розчин; 14 – 7 доба HAES-LX-5 %; 15 – 7 доба Лактопротеїн з сорбітолом; 16 – 7 доба опік + ізотонічний розчин; 17 – 7 доба опік + HAES-LX-5 %; 18 – 7 доба опік + Лактопротеїн з сорбітолом; 19 – 14 доба ізотонічний розчин; 20 – 14 доба HAES-LX-5 %; 21 – 14 доба Лактопротеїн з сорбітолом; 22 – 14 доба опік + ізотонічний розчин; 23 – 14 доба опік + HAES-LX-5 %; 24 – 14 доба опік + Лактопротеїн з сорбітолом; 25 – 21 доба ізотонічний розчин; 26 – 21 доба HAES-LX-5 %; 27 – 21 доба Лактопротеїн з сорбітолом; 28 – 21 доба опік + ізотонічний розчин; 29 – 21 доба опік + HAES-LX-5 %; 30 – 21 доба опік + Лактопротеїн з сорбітолом; 31 – 30 доба ізотонічний розчин; 32 – 30 доба HAES-LX-5 %; 33 – 30 доба Лактопротеїн з сорбітолом; 34 – 30 доба опік + ізотонічний розчин; 35 – 30 доба опік + HAES-LX-5 %; 36 – 30 доба опік + Лактопротеїн з сорбітолом.

Через 30 діб після початку експерименту показник відносної маси ЩЗ у щурів з опіком, яким вводили HAES-LX-5 %, був статистично значуще більшим, ніж у щурів без опіку, яким проводили окрему інфузію фізіологічного розчину ($p<0,05$), HAES-LX-5 % та Лактопротеїну з сорбітолом ($p<0,001$), а також порівняно зі щурами з опіком, яким вводили ізотонічний розчин ($p<0,05$). У щурів з опіком, яким вводили Лактопротеїн з сорбітолом даний показник мав статистично значуще більші значення, ніж у щурів без опіку та незалежним введенням HAES-LX-5 % ($p<0,001$), Лактопротеїну з сорбітолом ($p<0,01$), а у щурів з опіком, яким вводили фізіологічний розчин, мав статистично значуще більше значення, ніж у щурів без опіку, яким окремо вводили HAES-LX-5 % ($p<0,05$) та Лактопротеїн з сорбітолом ($p<0,01$) (див. рис. 1).

Висновки. 1. Застосування Лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % у щурів з опіком впродовж всього експерименту призводить до статистично значущого збільшення відносної маси ЩЗ, порівняно зі щурами без опіку, яким окремо вводили досліджувані речовини, а також щурів з опіковою травмою, яким вводили фізіологічний розчин (за винятком 21 доби після початку експерименту).

2. На ранніх етапах опікової хвороби у щурів без опіку, яким вводили ізотонічний розчин, встановлені тенденції до більших значень відносної маси ЩЗ, ніж у щурів без опіку та введенням Лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 %, а в період опікової септикотоксемії не встановлено статистично значущих відмінностей даного показника у щурів без опіку та окремим введенням досліджуваних речовин.

3. Найбільші показники відносної маси залози встановлені в період опікового шоку (1–3 доба) у щурів з опіком шкіри та введенням Лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 %.

4. Найменші значення даного показника зафіксовані в період опікової сеприкотоксемії (21–30 доба) у щурів без опіку шкіри, яким проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях необхідно дослідити морфологічні та ультраструктурні зміни щитоподібної залози у щурів без опіку та з опіковою травмою II–III ступенів та її корекції фізіологічним розчином, розчином Лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5 % протягом 30 діб експерименту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Слесаренко С. В. Ожоговая травма : рекомендации для практических врачей / С. В. Слесаренко, Г. П. Козинец, Е. Н. Клигуненко – Днепропетровск, 2002. – 60 с.

2. Клігуненко О. М. Інтенсивна терапія опікової хвороби : навчально-методичний посібник / О. М. Клігуненко. – Дніпропетровськ : Пороги, 2004. – 196 с.

3. Військова хірургія з хірургією надзвичайних ситуацій / за ред. В. Я. Білого. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 324 с.

4. Ожоги : руководство для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. – СПб. : СпецЛит, 2000. – 480 с.

5. Bailey S. A. Relationships Between Organ Weight and Body/Brain Weight in the Rat: What Is the Best Analytical Endpoint? / S. A. Bailey, R. H. Zidell, R. W. Perry // Toxicologic Pathology. – 2004. – № 32 – P. 448–466.

6. Молчанов И. В. Растворы гидроксиэтилированного крахмала – современные и эффективные плазмозаменяющие средства инфузионной терапии: монографический обзор / И. В. Молчанов, О. Л. Гольдина, Ю. В. Горбачевский. – М., 2003. – 120 с.

7. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztynvom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.

DYNAMICS OF CHANGES IN THE RELATIVE WEIGHT OF THYROID GLANDIN RATS ORGANISMS DURING A MONTH AFTER THE SKIN BURN AND ITS CORRECTION BY COLLOID HYPEROSMOLAR SOLUTION OF LACTOPROTEIN WITH SORBITOL AND HAES-LX-5 %

©I. K. Nurmetova

Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. The results of changes in the thyroid gland relative weight at the ratsorganisms without burn and during a month after the skin burn dynamics were shown. The correction was held by isotonic solution, hyperosmolar solutions of Lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5 %. The statistically significant higher value of the thyroid gland relative weight in rats that were injected with Lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5 % were established.

KEY WORDS: burn, thyroid gland, relative weight, Lactoprotein with sorbitol, HAES-LX-5 %.

Отримано 07.05.2014

*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему*
УДК 617.141-412/44:427

ФУЛЕРЕНИ C_{60} ПОСИЛЮЮТЬ ВИКЛИКАНИЙ ТОЛУОЛОМ ОКСИДАТИВНИЙ ТА НІТРООКСИДАТИВНИЙ СТРЕС

©Л. М. Палиця, С. О. Ястремська, М. М. Корда

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

РЕЗЮМЕ. Наночастки і наноматеріали набувають характеру нового глобального антропогенного чинника, який може характеризуватись потенційною небезпекою для здоров'я населення. Метою даної роботи було дослідити вплив фулеренів C_{60} на здатність відомого хімічного токсиканта толуолу викликати оксидативний та нітрооксидативний стрес у сироватці крові і печінці експериментальних щурів. Тваринам інтраперитонеально вводили суспензію фулеренів (60 мг/кг), толуол (0,5 мл/кг) і толуол з розчиненими в ньому фулеренами. В динаміці (3–72 год) в сироватці і печінці тварин визначали сумарну активність NO-синтази, супероксиддисмутази, каталази, вміст NO_x, ТБК-активних продуктів, окиснено-модифікованих білків, відновленого глутатіону, церулоплазміну і загальну антиоксидну активність сироватки. Максимальні зміни практично всіх показників у всі терміни дослідження зареєстровано у групі тварин, яким вводили фулерени, розчинені в толуолі. При цьому вміст NO_x, ТБК-активних продуктів, окиснено-модифікованих білків, відновленого глутатіону і активність супероксиддисмутази у тварин, яким вводили наночастинки і токсикант, змінювалися достовірно, порівняно з тваринами, яким вводили тільки токсикант. Зроблено висновок, що фулерени C_{60} посилюють здатність толуолу викликати оксидативний і нітрооксидативний стрес в сироватці крові і печінці.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: фулерени, толуол, оксидативний і нітрооксидативний стрес.

Вступ. На сьогоднішній день в багатьох країнах світу спостерігається швидкий розвиток нанотехнологій, тобто науково-практичних методів маніпулювання речовинами на рівні менше 100 нанометрів [2, 9]. Наночастки, зважаючи на широке за масштабами використання багатьма країнами світу у різних сферах виробництва, побуті і медицині, набувають характеру нового глобального антропогенного чинника, який може характеризуватись потенційною небезпекою для здоров'я населення [4, 15, 13]. Серед усіх наноматеріалів карбонові наночастинки, зокрема, фулерени, зважаючи на їх унікальні фізико-хімічні властивості, мають чи не найбільший потенціал і перспективу використання. Вони застосовуються у виробництві електронних приладів, сенсорів, фільтрів для води, було також показано ефективність використання фулеренів в медицині і біології, зокрема, для цільової доставки ліків до певних тканин, для стимуляції росту клітин кісток, для лікування раку і ін. Попередні токсикологічні дослідження показали, що для наночастинок характерною є здатність проникати крізь біологічні мембрани і фізіологічні бар'єри організму і слугувати «провідниками» в організм важких металів, пестицидів, сполук галогенів тощо. Тому постає питання про необхідність фундаментального розуміння токсикологічних властивостей наночастинок при їх попаданні в організм разом з «класичними» хімічними токсикантами.

Мета дослідження. Дослідити вплив фулеренів C_{60} на здатність відомого хімічного токсиканта толуолу викликати оксидативний та нітрооксидативний стрес у сироватці крові і печінці експериментальних щурів.

Матеріали і методи дослідження. Досліди виконані на 104 безпородних щурах-самцях масою 150–180 г, яких утримували на стандартній дієті. Всіх тварин поділили на 4 групи: I – контрольна (інтактні щури), яким інтраперитонеально вводили фізрозчин (0,5 мл/кг); II – щури, яким інтраперитонеально вводили 60 мг/кг суспензії фулерену C_{60}; III – тварини, яким інтраперитонеально вводили толуол в дозі 0,5 мл/кг, IV – щури, яким вводили фулерен (60 мг/кг), розведений в толуолі (0,5 мл/кг). Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом через 3, 6, 24 і 72 год. Досліджували сироватку крові і гомогенат печінки.

Утримання тварин та експерименти проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях».

У печінці визначали сумарну активність NO синтази [7] і активність супероксиддисмутази (СОД) [14]. В сироватці крові визначали загальний вміст нітратів і нітритів (NO_x) [5], рівень ТБК-активних продуктів (ТБК–АП) [8], окиснено-модифікованих білків (ОМБ) [12], активність каталази (КТ) [11], вміст відновленого глутатіону (ГSH) [1], церулоплазміну (ЦП) [10] і загальну антиоксидну активність (ЗАА) [6].

Математична обробка отриманих даних проводилась у відділі статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського з використанням статистичних прикладних програм Microsoft Excel 2007 і STATISTICA V6.

Результати й обговорення. За умов введення щурам чистої суспензії фулеренів C_{60} у дозі

60 мг/кг показники інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення, функціонального стану системи синтезу оксиду азоту і системи антиоксидного захисту не змінювалися достовірно, порівняно з аналогічними показниками у інтактних тварин у всі терміни дослідження (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив фулеренів C_{60} на показники інтенсивності оксидативного і нітрооксидативного стресу в сироватці крові і печінці щурів (M±m, n=8)

Показник	Групи тварин				
	Інтактні	C_{60}			
		Час після введення (год)			
		3	6	24	72
	Плазма крові				
NO_x, ммоль/л	3,68 ±0,23	3,12 ±0,21	3,18 ±0,21	3,51±0,15	4,03±0,21
ТБК-АП, мкмоль/л	7,50±0,41	7,10,42	7,88±0,34	7,99±0,37	6,82±0,35
$ОМБ_{370}$, мкмоль/мг білка	0,94±0,04	0,98±0,07	1,16±0,07	1,02±0,06	0,83±0,07
$ОМБ_{430}$, мкмоль/мг білка	0,62±0,03	0,72±0,04	0,74±0,04	0,75±0,05	0,65±0,04
КТ, мкат/л	0,71±0,03	0,63±0,04	0,65±0,04	0,62±0,03	0,7±0,06
ЦП, мг/л	242,1±10,4	226,5±17,2	229,9±16,0	231,7±17,4	234,9±18,2
GSH, ммоль/л	2,90±0,22	2,42±0,19	2,55±0,18	2,63±0,16	2,71±0,19
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	53,33±3,09	52,83±2,25	50,50±2,77	50,33±3,61	52,16±3,80
Печінка					
NO синтаза, нмоль/мг білка*хв	3,06±0,38	3,24±0,46	3,96±0,28	3,48±0,20	3,18±0,32
СОД, ум.од/г	0,67±0,02	0,7±0,03	0,61±0,02	0,59±0,03	0,75±0,02

Як свідчать дані таблиці 2, введення щурам 0,5 мл толуолу призводило до достовірного зростання вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові у всі терміни дослідження з максимумом (237 %) на 6 год після ін'єкції. Толуол також викликав окисну модифікацію як нейтральних, так і лужних амінокислот сироватки крові. Через 3, 6, 24 і 72 год після початку введення токсину вміст у сироватці 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 310 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетонопохідних нейтрального характеру), збільшився відповідно в 1,3, 1,4, 1,4 і 1,3 раза, порівняно зі здоровими щурами, а тих, що визначалися при 430 нм (альдегідо- і кетонопохідні основного характеру), – у 1,5, 1,4, 1,3 і 1,2 раза ($p<0,05$ у всіх випадках).

Таблиця 2. Вплив толуолу на показники інтенсивності оксидативного і нітрооксидативного стресу в сироватці крові і печінці щурів (M±m, n=8)

Показник	Групи тварин				
	Інтактні	Толуол			
		Час після введення (год)			
		3	6	24	72
	Плазма крові				
NO_x, ммоль/л	3,68 ±0,23	7,32±0,48*	6,62±0,34*	5,66±0,37*	4,78±0,28*
ТБК-АП, мкмоль/л	7,50±0,41	13,86±0,78*	17,76±0,93*	16,12±0,74*	14,89±0,82*
$ОМБ_{370}$, мкмоль/мг білка	0,94±0,04	1,20±0,04*	1,36±0,05*	1,28±0,06*	1,19±0,03*
$ОМБ_{430}$, мкмоль/мг білка	0,62±0,03	0,90±0,04*	0,84±0,05*	0,78±0,04*	0,74±0,03*
КТ, мкат/л	0,71±0,03	0,99±0,04*	1,23±0,06*	1,07±0,09*	0,87±0,04*
ЦП, мг/л	242,1±10,4	280,2±8,03*	299,3±10,9*	282,1±8,60*	270,2±8,83
GSH, ммоль/л	2,90±0,22	2,04±0,19*	1,70±0,15*	1,86±0,13*	2,12±0,12*
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	53,33±3,09	32,16±2,58*	34,66±2,70*	45,83±2,41	48,50±2,29
Печінка					
NO синтаза, нмоль/мг білка*хв	3,06±0,38	7,95±0,34*	7,67±0,29*	7,03±0,30*	6,44±0,26*
СОД, ум.од/г	0,67±0,02	0,41±0,03*	0,32±0,04*	0,39±0,03*	0,52±0,02*

Примітка. * – зміни достовірні порівняно з контролем ($p<0,05$).

Найбільшою мірою явища оксидативного стресу проявилися в щурів, яким вводили фулерени, розведені в толуолі. В тварин даної групи, порівняно з інтактними щурами, на 6 год експерименту активність процесів ліпопероксидації зростала в 2,9 раза. При цьому через 3, 6 і 24 год вміст ТБК-активних продуктів був достовірно вищим від такого у відповідних групах тварин, яким вводили тільки толуол. Концентрація модифікованих вільними радикалами білків у сироватці крові щурів IV групи також підвищувалася значно різкіше, ніж у тварин III групи (і вміст $ОМБ_{310}$, і рівень $ОМБ_{430}$ при поєднаному застосуванні наночастинок і толуолу був достовірно вищим від такого при застосувані лише хімічного токсину на 3, 6 і 24 год експерименту).

Відомо, що активність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків залежить не тільки від інтенсивності утворення вільних радикалів у тканинах, а й від функціонального стану системи антиоксидного захисту. З метою дослідження впливу фулеренів і толуолу на стан антиоксидної системи ми визначали активність каталази і супероксиддисмутази, вміст церулоплазміну і відновленого глутатіону та загальну антиоксидну активність плазми крові. Як показали результати наших досліджень, введення тваринам толуолу супроводжувалося глибокими порушеннями антиоксидної системи. Так, через 6 год після введення токсину активність одного з найпотужніших антиоксидних ферментів організму – СОД, – знизилася у печінці в 2,1 раза ($p<0,05$). В інші терміни дослідження зменшення активності даного ферменту також було достовірним. Активність КТ і вміст ЦП, навпаки, достовірно підвищувалися після введення толуолу у всі терміни дослідження. Концентрація ще одного важливого антиоксиданта – GSH – зменшувалася під впливом хімічного токсину в 1,4, 1,7, 1,6 і 1,4 раза, відповідно на 3, 6, 24 і 72 год експерименту. ЗАА плазми крові у щурів III групи зменшувалася достовірно, порівняно з контролем, тільки через 3 і 6 год після введення токсину.

Максимальні зміни показників функціонування антиоксидної системи зафіксовано у тварин, яким вводили толуол разом з карбоновими наночастинками (табл. 3). В цьому випадку активність СОД у печінці і вміст GSH в сироватці крові були достовірно меншими, порівняно з такими ж показниками у відповідні строки у тварин, яким вводили толуол без наночастинок.

Таблиця 3. Вплив поєднаного застосування C_{60} і толуолу на показники інтенсивності оксидативного і нітрооксидативного стресу в сироватці крові і печінці щурів (M±m, n=8)

Показник	Групи тварин				
	Інтактні	Толуол + C_{60}			
		Час після введення (год)			
		3	6	24	72
Плазма крові					
NO_x, ммоль/л	3,68 ±0,23	9,84±0,66*#	8,82±0,48*#	8,01±0,37*#	7,19±0,5*#
ТБК-АП, мкмоль/л	7,50±0,41	17,76±1,05*#	21,82±±1,34*#	20,62±±0,95*#	16.31±±1.27*
$ОМБ_{370}$, мкмоль/мг білка	0,94±0,04	1,37±0,04*#	1,52±0,03*#	1,43±0,04*#	1,24±0,05*
$ОМБ_{430}$, мкмоль/мг білка	0,62±0,03	1,06±0,05*#	0,98±0,02*#	0,86±0,02*#	0,78±0,04*
КТ, мкат/л	0,71±0,03	1,44±0,08*#	1,42±0,13*	1,17±0,07*	1,08±0,06*
ЦП, мг/л	242,1±10,4	313,8±12,5*	314,2±10,4*	295.7±12,8*	282,7±11,8*
GSH, ммоль/л	2,90±0,22	1,40±0,11*#	1,20±0,09*#	1,32±0,08*#	1,44±0,10*#
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	53,33±3,09	27,16±1,38*	25,50±2,04*	40,33±2,90*	42,5±1,93*
Печінка					
NO синтаза, нмоль/мг білка*хв	3,06±0,38	9,80±0,32*#	9,48±0,40*#	8,87±0,26*#	7,26±0,38*
СОД, ум.од./г	0,67±0,02	0,30±0,02*#	0,25±0,01*#	0,38±0,03*	0,48±0,04*

Примітка. * – зміни достовірні порівняно з контролем ($p<0,05$); # – зміни достовірні порівняно з групою тварин, яким вводили толуол ($p<0,05$).

Токсичне ураження печінки призводить до формування медіаторів запалення, основними з яких є прозапальні цитокіни, які можуть моделювати систему синтезу оксиду азоту в тканинах, зокрема призводити до гіперактивації індуцибельної форми синтази оксиду азоту. Тому цікаво було дослідити вплив комбінованого застосування фулеренів з толуолом на загальну активність NO-син-

тази у печінці і вміст метаболітів оксиду азоту в крові. Як свідчать наведені в таблиці 2 результати, при введенні толуолу загальна активність NO-синтази в печінці різко (більше, ніж у 2 рази) підвищувалася, порівняно з інтактною групою тварин, у всі терміни дослідження. Ще більшою мірою активність ферменту зростала у тварин, яким толуол вводили разом з фулеренами (у щурів цієї групи загальна активність NO-синтази була достовірно вищою, порівняно з такою у тварин III групи).

Очевидно, активацією NO-синтази можна пояснити отримані нами результати, які свідчать про достовірне збільшення рівня метаболітів оксиду азоту – нітратів і нітритів – у сироватці крові щурів, яким вводили толуол і, особливо, толуол разом з фулеренами. Необхідно відзначити, що у тварин IV групи показники вмісту NO_x були достовірно вищими, ніж у тварин, яким вводили толуол без фуллеренів. Ці дані свідчать про те, що при дії хімічного токсину разом з карбоновими наночастинками індуцибельна форма синтази оксиду азоту індукується більшою мірою, ніж при дії токсину без наночастинок. У цьому контексті можна припустити, що порушення обміну NO, поряд з оксидативним стресом, є однією з ключових ланок у патогенетичних побудовах ураження печінки комбінацією карбонових наночастинок і хімічного токсиканта.

Отже, здатність хімічного токсиканта толуолу викликати оксидативний і нітрооксидативний стрес в печінці і сироватці крові достовірно зростає при його введенні в організм разом з карбоновими наночастинками фулеренами C_{60}. Такий синергізм токсичних ефектів досліджуваних чинників найімовірніше зумовлений здатністю фулеренів абсорбувати на своїй поверхні велику кількість токсинів і сприяти їх транспорту до тканин і клітин, зокрема, в гепатоцити. Можливо також, що фулерени безпосередньо змінюють метаболічні шляхи в клітинах, призводячи до токсифікації ксенобіотиків хімічної природи.

Висновок. Карбонові наночастинки фулерени C_{60} посилюють здатність хімічного токсиканта толуолу викликати оксидативний і нітрооксидативний стрес в сироватці крові і печінці.

Перспективи подальших досліджень. Механізм синергічного ефекту хімічного токсину і наночастинок потребує подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ellman G. L. Tissne sulfhydryl groups/ G. L. Ellman // Arch of Bioch. and Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70–77.

2. Jensen A. W. Biological applications of fullerenes / A. W. Jensen, S. R. Wilson D. I. Schuster // Bioorg. Med. Chem. – 1996. – Vol. 4. – P. 767–779.

3. Oberdorster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass / E. Oberdorster // Environ. I Health Perspect. – 2004. – Vol. 112. – P. 1058–1062.

4. Piotrovsky L. B. Fullerenes and viruses / L. B. Piotrovsky, O. I. Kiselev // Fullerenes, nanotubes, and carbon nano- structures. – 2004. – Vol. 12. – P. 397–403.

5. Spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media / L. Ridnour, J. E. Sim, M. Hayward [et al.] // Anal. Biochem. – 2000. – Vol. 281. – P. 223–229.

6. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids / J. Stock, J. M. Gutteridge, R. J. Sharp, I. L. Dormandy // Clin. Sci. and Mol. Med. – 1974. – Vol. 47. – P. 215–222.

7. N-Hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine / D. Stuehr, N. S. Kwon, C. Nathan, O. Griffiths // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266. – P. 6259–6263.

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

9. Балабанов В. И. Нанотехнологии. Наука будущего / В. И. Балабанов. – М. : Эксмо, 2009. – 220 с.

10. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.

11. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

12. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // Буковинський мед. вісн. – 1998. – 2, № 1. – С. 156–158.

13. Пиотровский Л. Б. Фуллерены в биологии / Л. Б. Пиотровский, О. И. Киселев. – СПб. : Росток, 2006. – 336 с.

14. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

15. Чекман І. С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І. С. Чекман // Лікарська справа. – 2008. – № 3. – С. 104–109.

FULLERENES C_{60} ENHANCE OXIDATIVE AND NITROOXIDATIVE STRESS CAUSED BY TOLUENE

©L. M. Palytsia, S. O. Yastremska, M. M. Korda

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Nanoparticles and nanomaterials assume the character of a new global factor, which can be characterized as a potential threat to public health. The aim of this work was to investigate the effect of fullerenes C_{60} on the ability of known chemical toxicant toluene to cause the oxidative and nitrooxisative stress in serum and liver of experimental rats. The animals were injected intraperitoneally with fullerene suspension (60 mg/kg), toluene (0.5 ml/kg) and toluene with dissolved therein fullerenes. In dynamics (3-72 h) in serum and liver the total activity of NO synthase, superoxide dismutase, catalase, contents of NO_x, TBA-active products, oxidative-modified proteins, glutathione, ceruloplasmin and total serum antioxidant activity were determined. The maximal changes of all parameters in all terms of study were registered in the group of animals injected with fullerenes dissolved in toluene. The contents of NO_x, TBA-active products, oxidative-modified proteins, glutathione and superoxide dismutase activity in animals injected with nanoparticles and toxicant were changed significantly compared with animals injected only with toxicant. It has been concluded that fullerenes C_{60} enhance the ability of toluene to cause oxidative and nitrooxidative stress in serum and liver.

KEY WORDS: fullerenes, toluene, oxidative stress and nitrooxidative stress.

Отримано 20.10.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*
УДК 577.21.004+579.843:616.34(477)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА V.cholerae O1, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ

©*О. В. Петренко, **О. Б. Хайтович, **Н. Н. Підченко, **Ю. О. Ільїчов

**Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України, м. Київ*
***Українська протичумна станція МОЗ України, м. Сімферополь*

РЕЗЮМЕ. Молекулярно-генетична характеристика штамів V.cholerae O1, виділених від людей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) в різні роки в Україні, показала відсутність у їхньому геномі основних генів патогенності – ctxA, tcpAE, zot, ace, wbfR, rstR, rstC, що притаманні вірулентним холерним вібріонам. В геномі досліджуваних штамів холерних вібріонів виявлені гени Hly, rtxC, hapA, які відповідають за продукування гемолізинів, цитотоксинів, гемаглютинін/протеазу, а також регуляторний ген toxR. Холероподібні діареї, скоріш за все, пов'язані з гемолізинами та цитотоксинами, які продукуються холерними вібріонами та контролюються відповідними генами. Відсутність у деяких штамів холерного вібріона гена wbeT вказує на структурні зміни в генетичному локусі, який контролює формування O1-антигену. Третина досліджуваних штамів холерних вібріонів не мали гена mshA. Відсутність гена mshA призводить до неспроможності холерних вібріонів утворювати повноцінну біоплівку, тим самим ускладнюючи їх виживання у різних біологічних нішах. Холерні вібріони, які не несуть у своєму геномі основних генів патогенності та персистенції, не спроможні викликати клінічні прояви холери і їх можна віднести до авірулентних вібріонів.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: холерний вібріон, гени патогенності, вірулентність, гемолізини, цитотоксини.

Відомо, що ключовим фактором патогенності збудника холери є холерний токсин, який відіграє провідну роль у розвитку основного клінічного симптому холери – діареї, а також з ним пов'язують і епідемічну небезпечність збудника [9]. Але останнім часом все частіше стали виділяти від хворих на ГКІ штами V.cholerae O1, які не мають холерного токсину, але спроможні викликати у людей холероподібні діареї різного ступеня тяжкості. Напевно у холерних вібріонів, які не спроможні до продукції холерогену, є можливість до реалізації інших токсичних факторів і не виключається наявність діарейних токсинів [6, 7, 8]. Захворювання проходять як спорадичні випадки або локальні спалахи і реєструються практично у всіх країнах світу [3, 10]. В південних регіонах України майже щорічно відмічають поодинокі випадки ГКІ у людей, викликані штамами V.cholerae O1 [1, 4]. Вивчення біологічних властивостей даних вібріонів на молекулярно-генетичному рівні практично не проводилось, що й стало приводом для проведення даних досліджень.

Мета дослідження. Провести молекулярно-генетичний аналіз геному штамів V.cholerae O1, виділених від хворих на ГКІ в різні роки в Україні.

Об'єкт і методи дослідження. У роботі були використані 27 штамів V.cholerae O1, виділених від людей в Україні в різні роки, які зберігалися в Національній колекції збудників холери O1 та не O1 серогрупи ДЗ «Українська протичумна станція МОЗ України». Визначення культурально-морфологічних та серологічних властивостей, відношення до діагностичних фагів та вивчення біохімічних властивостей проводили за загальноприйнятими методами [2]. Молекулярно-генетичні властивості вивчали за допомогою методу ПЛР з послідовністю праймерів (табл.1). Праймери синтезовані на фірмі «Синтол» (Росія).

Таблиця 1. Праймери для виявлення генів патогенності

№ з/п	Гени	Нуклеотидна послідовність праймерів 5'-3'	Розмір амплікону (п.н.)	Посилання
1	2	3	4	5
1.	zot 1 zot 2	tcg-ctt-aac-gat-ggc-gcg-ttt-t aac-ccc-gtt-tca-ctt-cta-ccc-a	947	Singh D. V. et al., 2001
2.	ctxA1 ctxA2	cgg-gca-gat-tct-aga-cct-cct-g cga-tga-tct-tgg-agc-att-ccc-ac	564	Горяєв А.А., 2008
3.	ace1 ace2	taa-gga-tgt-gct-tat-gat-gga-cac-c ccg-tga-tga-ata-aag-ata-ctc-ata-gg	289	Trucksis M. el al., 1993
4.	tcpAE1 tcpAE2	gaa-gaa-gtt-tgt-aaa-aga-aga-aca gaa-agg-acc-ttc-ttt-cac-gtt-g	471	Keasler S.P., 1993.
5.	hapA 1 hapA 2	tca-act-aca-aca-ccg-cag-ac gac-gac-aat-ccc-aag-aag-ag	270	Челдышова Н. Б., 2002
6.	toxR1 toxR2	atg-act-ttg-ttt-ggc-gag-ag gat-tgg-ctt-ggg-tta-gtg-ag	397	Челдышова Н. Б., 2002

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
7.	mshA1 mshA2	acg-cta-gtg-gga-ttg-gga-tg gca-taa-agt-tgt-aca-gtc-cc	398	Toma C. et al., 2002
8.	wbeT1 wbeT2	ata-atc-gaa-act-tca-ttt-aca-atg-gag-ag cac-aga-aag-ttc-caa-cgt-ttg-cac-cga	614	Смирнова Н.И., 2007
9.	rstR1 rstR2	gca-cca-tga-ttt-aag-atg-ctc tcg-agt-tgt-aat-tca-tca-aga-gtg	501	Bhattacharya et al., 2006
10.	rstC1 rstC2	aac-agc-tac-ggg-ctt-att-c tga-gtt-gcg-gat-tta-ggc	238	WaldorM.K.et al., 1997.
11.	rtxC1 rtxC2	cga-cga-aga-tca-ttg-acg-ac cat-cgt-cgt-tat-gtg-gtt-gc	263	Chow et al., 2001

Виділення ДНК вібріонів проводили за допомогою системи «ДНК-сорб-АМ» (Росія). Ампліфікація проходила на апараті «Perkin Elmer–2400» за таких умов: 95 °С – 5 хв. – 1 цикл; 95 °С – 10 с., 57 °С – 10 с., 72 °С – 10 с. – 30 циклів; 72 °С – 2 хв – 1 цикл. Для кожного праймера розраховувався свій температурний відпал. Зокрема для праймерів під гени toxR, tcpA, zot, ace, hapA, ctxA температура відпалу становила 57 °С, а для праймерів під гени wbeT, rstR, rtxC, mshA, rstC – 55 °С.

Результати ампліфікації фіксували електрофоретичним методом у 2 % агарозному гелі. Візуально під УФ-опромінюванням на трансілюмінаторі фіксували наявність або відсутність смуги продукції ампліфікації [5]. Гени wbfR та Hly виявляли за допомогою тест-систем фірми «Амплисенс Vibrio cholerae-FL» (Росія), у режимі реального часу на «Rotor Gene-3000» (Австралія).

Результати й обговорення. Проведені дослідження показали, що 27 досліджуваних штамів, які були виділені від хворих на ГКІ в Україні, за своїми біологічними властивостями належать до виду V.cholerae. «Генетичний портрет» досліджуваних холерних вібріонів визначався за такими основними генами патогенності та персистенції, як ctxA, ace, zot, rstR, rstC, rtxC, tcpAE, toxR, mshA, wbeT, wbfR, hapA, Hly.

У результаті молекулярно-генетичних досліджень було встановлено, що холерні вібріони не мали у своєму геномі основних генів патогенності – ctxA, ace, zot, які входять до нитчатого фагу СТХф і створюють так звану «касету вірулентності» (табл. 2). Ген ctxA відповідає за продукування холерного токсину СТ, а гени zot та ace за секрецію білків Zot і Ace, які є додатковими токсинами, що також можуть викликати розвиток помірної діареї.

Таблиця 2. Виявлення генів патогенності у штамах V.cholerae O1, виділених від хворих на ГКІ в Україні

Рік і місце виділення	К–сть штамів	Гени												
		ctxA	zot	ace	rstR	rstC	tcpAE	wbfR	wbeT	mshA	toxR	Hly	hapA	rtxC
1996, Запорізька обл.	2	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+
–«–	2	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
–«–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
Миколаївська обл.	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
1997, Харківська обл.	1	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+
–«–	1	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
2000, Запорізька обл.	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
Одеська обл.	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
2001, Дніпропетровська обл.	1	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
АР Крим	1	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
Запорізька обл.	3	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+
2003, АР Крим	1	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
2006, АР Крим	1	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
2007, Запорізька обл.	1	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
2009, Одеська обл.	3	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
2010, АР Крим	1	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	+	+	+
Одеська обл.	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
Запорізька обл.	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
2012, Одеська обл.	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+

Примітка: наявність – «+», відсутність – «–».

Не виявлено в геномі вібріонів і гена rstR з ділянки RS2, яка входить до складу нитчастого фагу CTXф, що контролює регуляцію, реплікацію та інтеграцію цього фагу. Також не було виявлено гена rstC з профагу RS1, який фланкує з двох боків профаг CTXф та підсилює продукування холерного токсину, а також забезпечує секрецію фагових частинок у навколишнє середовище.

Відсутність у геномі вібріонів гена tcpAE свідчить про те, що досліджувані штами не мають токсинкоригуючих пілей адгезії TCP, які виступають як основний фактор колонізації холерними вібріонами тонкого кишечника людини. Штами холерного вібріона, які не здатні до колонізації кишечника людини, практично є авірулентними, тому очевидно, що гени tcp розглядають в якості другого генетичного маркера епідемічно небезпечних штамів. Водночас TCP є рецептором для нитчастого фага CTXφ.

Не виявлено в геномі холерних вібріонів і гена wbfR, який свідчить про належність їх до O139 серогрупи. Але був виявлений ген wbeT, що дає можливість говорити про належність вібріонів до O1 серогрупи.

Проте в усіх досліджуваних штамах були виявлені гени, які належать до життєвозабезпечуючих генів, а саме – hapA, toxR, Hly, rtxC. Видоспецифічний ген hapA обумовлює продукування розчинної гемаглютинін/протеази, одна з основних функцій якого – відкріплення вібріонів від епітелію тонкого кишечника на пізній стадії розвитку інфекційного процесу, а також необхідний для виживання холерного вібріона в навколишньому середовищі. Ген toxR входить до глобальної регуляторної системи, яка через регуляторний каскад координовано змінює експресію близько 20 різних генів вірулентності, у тому числі гени ctxAB та tcpAE. Ген Hly контролює синтез термолабільного гемолізину. Ген rtxC входить до кластера із чотирьох генів, кодуючи біосинтез RTX-токсину, який має цитотоксичну активність.

Отже, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що гени – hapA, toxR, rtxC, Hly є генами життєзабезпечення і становлять настільки невід'ємну частину геному холерного вібріона, що їх стабільна спадковість складає 100 %.

Проте розбіжності були виявлені серед генів mshA та wbeT. Ген wbeT входить до кластеру генів wbe, що кодують біосинтез О-антигена і входить до «острова патогенності». Результати наших досліджень показали, що у геномі 9 (33,3 %) штамів холерних вібріонів не виявлено гену wbeT, який відповідає за структуру O1-антигену. Такі штами не аглютинувалися О-холерною сироваткою, а мали аглютинацію з RO-сироваткою. Перехід холерних вібріонів у R-варіант зумовлений модифікацією у структурі O1-антигену ліпополісахариду з редукцією полісахаридних ланцюгів. Такі модифікації пов'язані з відсутністю у геномі цих штамів гена wbeT, який контролює формування O1-антигену.

Тестування на ген mshA дозволило отримати дані про наявність «острова персистенції» EPI, який відповідає не лише за гемаглютинуючи пілі адгезії IV типу, а й за секрецію білків, необхідних для утворення біоплівки.

Гени msh об'єднані в два оперони, один з яких (структурний оперон) містить гени, що контролюють біосинтез основної структурної субодиниці пілей MSHA, тоді як другий оперон (секреторний) визначає продукцію білків, необхідних для зборки і секреції MSHA на поверхні бактеріальної клітини. Наявність у вібріонах EPI пов'язано з присутністю у них пілей MSHA для прикріплення клітин до біотичних і абіотичних поверхонь, які разом з екзополісахаридом – основним компонентом позаклітинного матриксу, беруть участь в утворенні біоплівки.

Наші дослідження показали, що в геномі 16 (59,3 %) штамів холерного вібріона ген mshA не міститься. Відсутність цього гена або наявність мутацій призводить до неспроможності холерних вібріонів утворювати повноцінну біоплівку. Тому втрата повноцінних генів msh холерними вібріонами обумовлює їх слабку стійкість до умов навколишнього середовища.

У геномі 9 штамів холерних вібріонів, які не мали у своєму геномі гена wbeT, не мали і гена mshA. Тобто в геномі відсутні як «острів патогенності», так і «острів персистенції», що унеможливлює розвиток клінічних проявів холери цими ембріонами.

Водночас, 7 штамів холерних вібріонів мали ген wbeT і не мали гена mshA. Вони аглютинувалися О-сироваткою до ДРТ, але не утворювали біоплівки. Втрата або репресування гена mshA ускладнює його виживання в різних біологічних нішах та, в свою чергу, вказує на генетичні зміни у геномі холерних вібріонів в процесі свого розвитку.

Молекулярно-генетичні дослідження штамів V.cholerae O1 показали, що за структурою геному вони не спроможні колонізувати тонкий кишечник людини, оскільки позбавлені пілей TCP, і продукувати холерогенний токсин, оскільки не мають гена ctxA. Такі вібріони не мають у своєму геномі двох основних генів вірулентності. Отже, можна зробити висновок, що такі штами V.cholerae O1 не здатні викликати холеру, тому їх можна віднести до авірулентних холерних вібріонів.

Виникає питання, за рахунок чого виникла колонізація такими вібріонами кишечника людини та дія яких токсинів викликала у людей діарею? Можливо, заселення кишечника було пов'язано з продукцією вібріонами додаткових факторів колонізації, пошуком яких нині зайнято багато вчених. Наявність у геномі вібріонів гена rtxC з кластеру генів rtx, що відповідає за RTX-токсин та гену Hly, який контролює продукування гемолізину, дає

можливість стверджувати, що діарея у хворих була викликана саме цими токсинами. Проведені дослідження підтверджують той факт, що дія додаткових факторів токсигенності – гемолізинів, цитотоксинів та інших токсинів, які на сьогоднішній день є малодослідженими, здатні викликати діареї у людей.

Висновок. Проведені молекулярно-генетичні дослідження показали, що штами V.cholerae O1, які були виділені від людей з ГКІ в різні роки в Україні, не мають у своєму геномі основних генів патогенності. Такі штами холерних вібріонів не спроможні викликати клінічні прояви холери і їх можна віднести до авірулентних штамів. Але наявність в геномі холерних вібріонів генів – Hly та rtxC, які відповідають за продукування гемолізинів та цитотоксинів, що виступають додатковими факторами токсигенності у вірулентних холерних вібріонів, можуть призводити до виникнення холероподібних діарей. Різні комбінації наявності генів wbeT та mshA у геномі холерних вібріонів, вказують на структурні зміни в О-антигену та з ускладненням їх виживання у різних біологічних нішах.

З огляду на надзвичайно високий рівень варіабельності структури і функції геному холерного вібріона та наявність профагів патогенності у водних екосистемах, неможливо не визнати, що в ході еволюційних змін у межах виду існує велика ймовірність виникнення нових, більш вдалих з точки зору пандемічного потенціалу патогенних варіантів. Тому авірулентні холерні вібріони, які циркулюють в південних регіонах України, потребують постійного нагляду.

Перспективи подальших досліджень. Для більш поглибленого вивчення молекулярно-біологічних властивостей авірулентних холерних вібріонів О1 планується провести секвенування варіабельних генетичних локусів wbeT та mshA.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біологічні властивості холерних вібріонів, виділених на території України у 2012 році / Інформаційно-аналітичне повідомлення ДЗ «Українська протичумна станція МОЗ України». – Сімферополь. – 2013. – 13 с.

2. Інструкція по організації та проведення протихолерних заходів, клініці та лабораторній діагностиці холери / МОЗ України №167. – Офіц. вид. – К. : Полімед, 1997. – 123 с. – (Нормативний документ МОЗ України).

3. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов О1 и О139 серогрупп, изолированных от людей и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2010 году / С. М. Иванова, Г. В. Титов, В. Е. Безсмерный [и др.] // Холера и патогенные для человека вибрионы: матер. Пробл. Комиссии. – Ростов н/Д., 2011 – Вып. 24 – С. 68–73.

4. Стеценко И. И. Изучение процесса формирования эндемичного очага холеры в Мариуполе / И. И. Стеценко // Профилактическая медицина. – 2009. – № 2. – С. 37–41.

5. Маниатис Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. ; пер. с англ. А. А. Баева и К. Г. Скрябина. – М. : Мир, 1984. – 479 с.

6. Эволюция генома Vibrio choierae: пути формирования атипичных штаммов / Н. И. Смирнова, Н. Б. Челдышова, А. А. Горяев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций – 2008. – Вып. 3 – С. 5–11.

7. A large cholera outbreak due to a new cholera toxin variant of the Vibrio cholerae O1 El Tor biotype in Orissa, Eastern India / P. Kumar, M. Jain, A. Goel [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 58. – P. 234–238.

8. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic Vibrio cholerae / J. Chun, C. Grim, R. R. Colwell [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol.106 (36). – P.15442–15447.

9. Evolution of new variants of Vibrio cholerae O1 / A. Safa, G. B. Nair, R. Y. Kong [et al.] // Trends in Microbiology. – 2010. – Vol. 18. – P. 46–54.

MOLECULAR-GENETIC CHARACTERISTICS OF V. CHOLERAE O1 ISOLATED FROM PATIENTS WITH ACCUTE ENTERIC INFECTION IN UKRAINE

***O. V. Petrenko, **O. B. Khaytovych, **N. N. Pidchenko, **Yu. O. Ilyichov**

**Institute of Epidemiology and Infectious Diseases by L. V. Hromashevsky of NAMS of Ukraine, Kyiv*
***Ukrainian Anti-Plague Station of MPH of Ukraine, Simferopol*

RESUME. Molecular-genetic characteristics of V. cholerae O1 strains isolated from people with acute enteric infections during various years in Ukraine showed no basic genes for pathogenicity typical for virulent cholera vibrios (ctxA, tcpAE, zot, ace, wbfR, rstR, rstC) in their genome. Genes Hly, rtxC, hapA, responsible for the production of hemolysins, cytotoxins, hemagglutinin/protease and regulatory toxR gene were found in the genome of the studied strains of cholera vibrios. Cholera-like diarrheas are most likely connected to hemolysins and cytotoxins that are produced by cholera vibrios and controlled by corresponding genes. Abscence of wbeT gene in some strains of cholera vibrios indicates structural changes in the genetic locus that controls synthesis of O1-antigene. One-third of the studied strains of cholera vibrios had no mshA gene. Absence of mshA gene renders the vibrio incapable of creating a biofilm which decreases its survivability in various biological niches. Cholera vibrios that don't have major genes for pathogenicity and persistence in their genome are unable to cause clinical symptoms of cholera and can be classified as avirulent.

KEY WORDS: cholera vibrio, genes for pathogenicity, virulence, hemolysins, cytotoxins.

Отримано 28.07.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 616.61-072.74-089

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ З ПРИВОДУ ПАТОЛОГІЇ ВЕРХНІХ СЕЧОВИДІЛЬНИХ ШЛЯХІВ

©О. О. Підмурняк

Обласна лікарня, м. Хмельницький

РЕЗЮМЕ. У статті наведені результати аналізу показників функціонального стану нирок у 102 пацієнтів, яким проводили малоінвазивні та відкриті урологічні оперативні втручання з приводу патології нирок та верхніх відділів сечоводів. Найбільша різниця у функціональних змінах була відмічена у швидкості клубочкової фільтрації та у рівні креатиніну при відкритих операціях, порівняно з малоінвазивними.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: функціональний стан нирок, малоінвазивна урологія, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації.

Вступ. Малоінвазивні методи оперативних втручань – це сучасна альтернатива класичним операціям з широкого доступу. Вони поступово займають все більше місце у лікуванні ряду захворювань, в тому числі онкологічних, витісняючи традиційні операції у зв'язку зі своїми істотними лікувальними й економічними ефектами [1, 2, 3]. До цього часу у світі накопичений достатній досвід виконання урологічних операцій, які мають переваги перед традиційними відкритими втручаннями, а саме, мінімальна операційна травма та швидша репарація операційного доступу, коротше перебування у стаціонарі [4, 5]. Переваги хірургії малих доступів незаперечні, але будь-яке втручання на нирці може суттєво вплинути на її функціонування. В післяопераційному стані хворого виділяють три стадії, перша з яких – катаболічна, триває 3–7 діб і є захисною реакцією організму на премедикацію, на дію знеболювальних речовин та порушення газообміну під час наркозу, та операційну травму з супутніми порушеннями гемодинаміки, крововтратою [6, 7, 8]. Саме в цей період відбувається активація симпато-адреналової системи, міняється водно-електролітна та кислотно-лужна рівновага, підвищується рівень розпаду білків, зростає навантаження азотистими речовинами на нирки, падає швидкість клубочкової фільтрації і може розвинутися гостра ниркова недостатність [9, 10]. Питання щодо об'єму та тривалості цих змін при класичних операціях з відкритим доступом добре відомі, а при малоінвазивних урологічних операціях вивчені ще недостатньо.

Мета дослідження. Проаналізувати динаміку показників функціонального стану нирок у післяопераційному періоді в урологічних пацієнтів у залежності від типу оперативного втручання.

Матеріал і методи. В роботі аналізувалися дані, отримані у 102 пацієнтів, які лікувалися в урологічному відділенні Хмельницької обласної лікарні в період 2011–2012 рр. з приводу пухлин та кіст нирок, каменів верхніх відділів сечоводів. Осіб до 40 років було 26, від 40 до 60 років – 39, старше 60 років – 37 хворих, середній вік – 52,8 роки. Основну групу склали 62 пацієнти, прооперовані з використанням ендовідеохірургічних (ЕВХ) методик: з лапароскопічним і ретроперитонеальним доступом. Результати порівнювали з даними 40 пацієнтів контрольної групи з такою ж патологією, але з відкритими операціями. Передопераційна підготовка хворих не відрізнялася між групами. Для оцінки функціонального стану нирок у динаміці використовували клініко-біохімічні лабораторні дані та ряд розрахункових показників (швидкість клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта-Голта, маса сухого залишку сечі за формулою Гезера). Отримані дані оброблялися статистично (обрахунок середніх, стандартного відхилення, показників кореляції Пірсона, порівняння середніх) з використанням програми Statistica 6,0 (StatSoft). Вірогідність різниці між показниками оцінювали за критерієм Стьюдента при рівні $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Пухлини та кісти нирок, камені верхньої третини сечовода є серйозною урологічною проблемою, що разом із оперативним втручанням, різко обмежують життєдіяльність пацієнта та впливають на функції видільної системи. Не дивлячись на значну тривалість захворювання в обстежених пацієнтів до госпіталізації, їх загальносоматичний стан в цілому був задовільним (тільки у одного хворого – середньої тяжкості), обидві групи за основними показниками суттєво не різнилися між собою, що дає можливість в подальшому порівнювати їх дані в процесі лікування. Це ж стосується і до передопераційних показників аналізу крові та функціонального стану нирок (табл. 1).

В обстеженій вибірці при однаковій структурі патології оперативне втручання суттєво відрізнялося за тривалістю в основній та контрольній групах ((66,0±3,6) та (92,9±8,2) хв відповідно, $p<0,05$) та часу надання анестезіологічної підтримки ((82,2±4,2) та (101,4±6,8) хв відповідно, $p<0,05$). Між групами також значно різнилися: об'єм операційної травми ((1,25±0,06) бали проти (2,77±0,07) балів, $p<0,05$), розміри операційної рани (довжина (3,5±0,32) см проти (17,1±0,77) см, $p<0,05$), величина крововтрати

Таблиця 1. Окремі показники клінічних лабораторних досліджень та функціонального стану нирок в доопераційному періоді

№ п/п	Показник	Група			
		основна		контрольна	
		M	m	M	m
1	Гемоглобін, г/л	135,6	2,0	133,8	3,7
2	Еритроцити крові, Т/л	4,46	0,08	4,43	0,10
3	Добовий діурез, мл	1438,7	23,7	1369,5	56,6
1	Питома вага сечі	1011,5	0,65	1012,5	0,98
2	Сухий залишок сечі, г	3,0	0,16	3,2	0,25
2	Сечовина крові, ммоль/л	7,97	0,78	6,91	0,33
3	Креатинін крові, мкмоль/л	133,1	17,4	105,5	6,7
4	Швидкість клубочкової фільтрації, Мл/хв	79,1	3,9	78,8	5,4

* – вірогідність різниці між групами, $p<0,05$

((47,0±15,7) мл проти (261,2±20,6) мл, $p<0,05$) та інтенсивність больового синдрому через добу після операції ((1,41±0,09) бали проти (2,85±0,06) балів, $p<0,05$). Загальний стан пацієнтів за бальною шкалою перед операцією був однаковий в обох групах, в першу добу після операції він був оцінений в (1,67±0,08) бали в основній групі проти (2,47±0,10) ($p<0,05$) в контрольній, а на другу добу відповідно – (1,29±0,07) проти (2,01±0,06) ($p<0,05$). Рівень гемоглобіну знизився в обох групах після операції, але в основній групі в меншому ступені ((127,2±2,7) г/л проти (116,4±3,6) на першу добу і (124,6±2,8) проти (113,2±3,7) на другу, $p<0,05$). Така ж динаміка реєструвалася і з кількістю еритроцитів крові.

Слід зазначити, що різниця у травматичності операційного втручання полягала не тільки на етапі створення доступу, але і на основному етапі. При малоінвазивній техніці за рахунок більш точного анатомічного оперування та кращого гемостазу функціонування нирки зберігалося на достатньому рівні. Про це свідчить динаміка швидкості клубочкової фільтрації, яка не мала різниці між групами в доопераційному періоді, але вже у першу добу після операції різко погіршувалася у пацієнтів із відкритим типом операцій і не досягала попереднього рівня навіть через 7 діб (рис. 1). В основній групі цей показник в процесі спостереження вірогідно не відрізнявся від передопераційного.

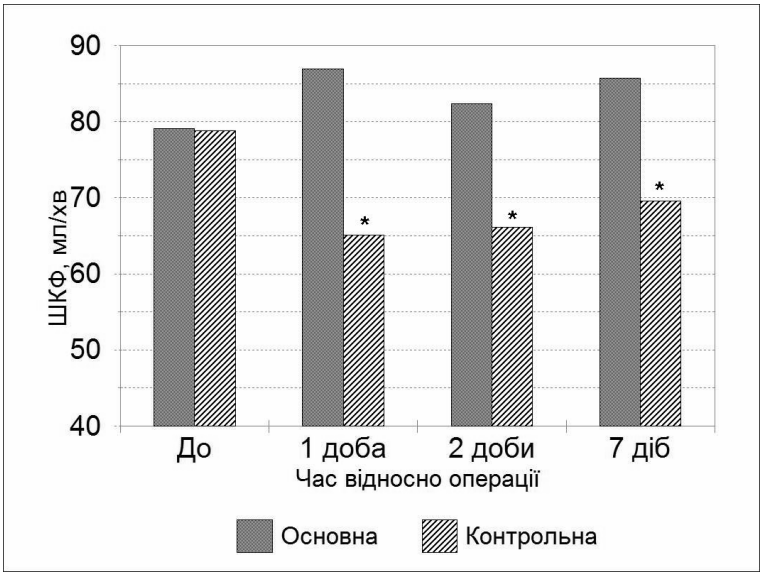


Рис.1. Динаміка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів обох груп (* – вірогідність різниці між групами, $p<0,05$).

Показники добового діурезу не були наочними, оскільки вони залежали від інтенсивності інфузійної терапії. Тривалість інфузійної терапії вірогідно відрізнялася – у основній групі вона склала (2,35±0,13) дня проти (4,22±0,09) дня в контрольній. Водночас, спостерігалася вірогідна різниця рівня креатиніну крові між групами порівняння (рис. 2), що вказує на погіршення функціонального стану нирок у пацієнтів з відкритим типом операцій.

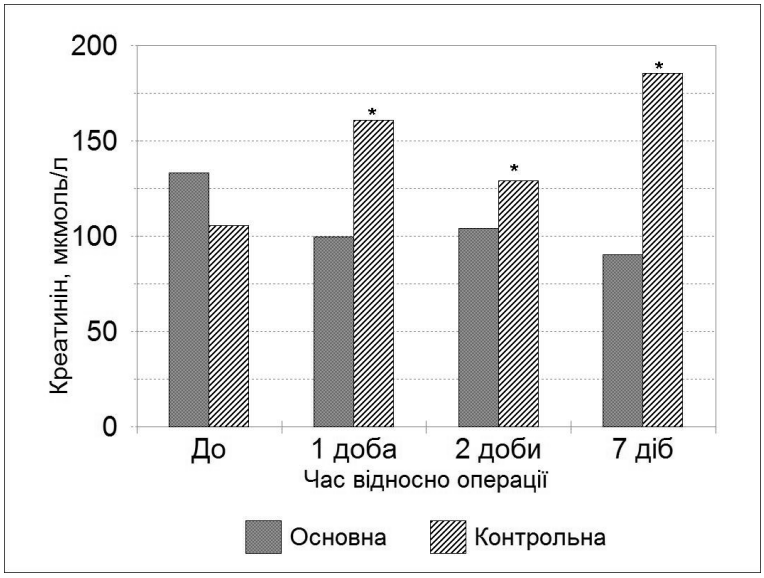


Рис. 2. Динаміка рівня креатиніну крові у пацієнтів обох груп (* – вірогідність різниці між групами, $p<0,05$).

Наші дані збігаються з результатами корейських та польських урологів, які зареєстрували зростання рівня креатиніну та зменшення швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із відкритим типом операцій, тоді як після ЕВХ операцій збереження функціонального стану нирок спостерігалося і впродовж місячного катамнезу [7, 10]. Таким чином, до переваг малоінвазивних відеохірургічних методик слід віднести і зменшення впливу на складні фізіологічні функції нирок.

Висновки. 1. Найчутливішими показниками функціонального стану нирок в періопераційному періоді можна вважати швидкість клубочкової фільтрації та рівень креатиніну.

2. У пацієнтів, яких оперують з приводу урологічної патології з використанням малоінвазивних методик, меншою мірою, порівняно з відритими операціями, страждає функціональний стан нирок.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати вимагають подальшого поглибленого вивчення впливу на функціональний стан нирок в післяопераційному періоді при різних типах оперативних втручань, вивчення факторів ризику функціональних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лапароскопическая нефрэктомия в лечении рака почки / Степушкин С. П., Чайковский В. П., Соколенко Р. В. [и др.] // Укр. ж. малоінваз. та ендоскоп. хір. – 2013. – Vol. 17, № 1. С. – 4–8.

2. Deklaj T. Localized T1a renal lesions in the elderly: outcomes of laparoscopic renal surgery / T. Deklaj, D. A. Lifshitz, S. A. Shikanov // J. Endourol. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 397–401.

3. Shuch B. Repeat partial nephrectomy: surgical, functional and oncological outcomes / B. Shuch, W.M. Linehan, G. Bratslavsky // Curr. Opin. Urol. – 2011. – Vol. 21(5). – P. 368–375.

4. Perioperative outcomes in patients undergoing conventional laparoscopic versus laparoendoscopic single-site pyeloplasty / C.R. Tracy, J. D. Raman, A. Bagrodia, J. A. Cadeddu // Urology. – 2009. – Vol. 74. – P. 1029–1034.

5. Minimal access kidney transplant: a novel technique to reduce surgical tissue trauma / C. Brockschmidt, N. Huber, S. Paschke [et al.] // Exp. Clin. Transplant. – 2012. – Vol. 10 (4). – P. 319–324.

6. Waxman S. W. Осложнения лапароскопической хирургии почек / S. W. Waxman, H. N. Winfield // J. Endourol. – 2010. – Vol. 24, №3. – P. 381–383.

7. Kang S. H. Changes in renal function after laparoscopic partial nephrectomy: comparison with laparoscopic radical nephrectomy / S. H. Kang, H. Y. Rhew, T. S. Kim // Korean. J. Urol. – 2013. – Vol. 54(1). – P. 22–25.

8. Preoperative hydronephrosis: independent predictor for changes in renal function following nephroureterectomy / K. Hoshino, E. Kikuchi, N. Tanaka [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 42(3). – P. 202–207.

9. Intraoperative mannitol use does not improve long-term renal function outcomes after minimally invasive partial nephrectomy / N. E. Power, A. C. Maschino, C. Savage [et al.] // Urology. – 2012. – Vol. 79(4). – P. 821–825.

10. Renal function and adaptive changes in patients after radical or partial nephrectomy / A. A. Antoniewicz, S. Poletajew, A. Borywka [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2012. – Vol. 44(3). – P. 745–751.

DYNAMICS OF KIDNEYS FUCTIONAL CONDITION AFTER OPERATIVE INTERVENTIONS DUE TO UPPER URINARY TRACT PATHOLOGY

©A. A. Pidmurniak

Regional Hospital, Khmelnytskyi

SUMMARY. In the article the results of analysis of a functional condition of kidneys in 102 patients with low-invasive and open urological operations carried out in connection with pathology of kidneys and the top part of ureter are given. The biggest difference in functional changes was noted in the glomerular filtration rate and blood creatinine level at opened operation compared with low-invasive techniques.

KEY WORDS: functional condition of kidneys, low-invasive urology, creatinine, glomerular filtration rate.

Отримано 25.07.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 616.36-002:599.323.4

ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ – 1 У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

©С. Г. Полінкевич

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. У статті наведено дані динаміки інсуліноподібного фактора росту – 1 у щурів різних вікових груп на тлі хронічного токсичного гепатиту. Встановлено, що статистично достовірне зростання даного фактора має місце серед груп молодих та старих статевозрілих щурів з хронічним токсичним гепатитом, порівняно з інтактними тваринами аналогічних вікових груп.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний токсичний гепатит, вікові особливості, інсуліноподібний фактор росту – 1.

У сучасній гепатології відомо багато етіологічних факторів (віруси гепатитів, алкоголь, аутоімунні реакції, генетично зумовлені метаболічні зміни тощо), вплив яких може призвести до розвитку хронічних дифузних захворювань печінки [1, 2, 3]. Не дивлячись на велику кількість перерахованих патогенних факторів впливу на тканину печінки, розвиток та хронізація процесу її пошкодження супроводжується системними однотипними, сформованими в процесі еволюції структурними змінами органа, які проявляються у вигляді фіброзу [1].

Вважають, що при відсутності стимуляції росту гепатоцити впродовж життя діляться один чи два рази, але після дії пошкоджувального фактора запускається послідовний механізм, основними компонентами якого є проліферація, диференціювання та міграція клітин, а також реструктиризація строми та ангіогенез. Фактори, які продукує печінка, а також позапечінкові тканини, взаємодіючи між собою та з специфічними рецепторами клітинних мембран, регулюють цей компенсаторний механізм [4].

Фіброгенез – це універсальний патофізіологічний процес, що виникає у відповідь на пошкодження печінки та в основі якого лежить надмірне накопичення позаклітинного матриксу (ПКМ) в результаті збільшення синтезу його компонентів та зменшення швидкості їх руйнування [5, 6].

Особливу увагу в активації процесів репарації та регенерації в випадку фіброзу печінки привертає інсуліноподібний фактору росту – 1 (IGF – 1), що стимулює проліферацію клітин всіх тканин, він найактивніше продукується та секретується в кров клітинами печінки. Його виділення стимулюється соматотропним гормоном та в процесі фіброгенезу він продукується клітинами Купфера та зірчастими клітинами. На сьогоднішній день, за літературними даними, доведені протизапальні та гепатопротекторні властивості IGF – 1 [7, 8]. Останні дослідження продемонстрували, що IGF – 1 відіграє важливу роль в пригніченні апоптозу. Доведено, що IGF – 1 забезпечує захист клітин при дії пошкоджувальних чинників, а також швидке загоєння тканин після травматичних пошкоджень [9].

Мета: з'ясувати вікові особливості динаміки інсуліноподібного фактора росту – 1 у щурів в умовах хронічного токсичного гепатиту, як чинника, що впливає на процеси репаративної регенерації тканини печінки.

Матеріали та методи дослідження. Основну групу дослідження склало 46 щурів, згідно віку піддослідних тварин поділили на три підгрупи. До 1 підгрупи (група ХТГ №1) увійшли 16 молодих статевонезрілих щурів віком 2 місяці та вагою 70–90 г. Другу підгрупу (група ХТГ №2) основної групи склали 16 молодих статевозрілих щурів віком 6 місяців та вагою 160–180 г. Третя підгрупа (група ХТГ №3) була представлена 16 старими статевозрілими щурами віком 18–20 місяців та вагою 240–260 г. До складу контрольної групи увійшло 46 інтактних щурів такої ж маси та віку, яких також було поділено на три підгрупи.

На щурах основної групи було експериментально відтворено модель хронічного токсичного гепатиту (ХТГ). Для моделювання ХТГ протягом десяти тижнів вводили інтрагастрально 20 % олійний розчин CCl_4 з розрахунку 0,1 мл/100 г маси тварини тричі на тиждень у поєднанні з 5% розчином етанолу в якості пиття [Рикало Н. А. та співавт., 2008, патент України № 43704].

Після закінчення експерименту евтаназія тварин здійснювалась під кетаміновим наркозом (0,1 мг/100 г ваги, внутрішньом'язово) шляхом декапітації.

Вміст інсуліноподібного фактора росту – 1 визначали імуноферментним методом за допомогою використання високочутливих наборів фірми "DRG" (Німеччина).

Статистичний аналіз отриманих даних було проведено з використанням програми Statistica 6.1 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний номер BXR901E246022FA) з використанням непараметричних методів дослідження залежно від розподілу отриманих даних.

Результати й обговорення. Нами проведено дослідження рівня сироваткого IGF – 1 у щурів з хронічним токсичним гепатитом, а також в

групі інтактних тварин. Отримані дані були розподілені згідно вікових груп, з визначенням середньозважених величин та середніх відхилень.

При проведенні оцінки вмісту сироваткового IGF – 1 у щурів групи контролю в залежності від віку ми відмітили, що у молодих статевонезрілих щурів він був найвищий, порівняно з іншими віковими групами інтактних тварин, та складав (22,67±5,58) пг/л ($p<0,05$) у порівнянні з молодими статевозрілими щурами та $p<0,01$ у порівнянні з старими статевозрілими щурами) (рис. 1). У групі старих статевозрілих щурів даний показник був найменшим серед тварин контрольної групи – (11,0±2,6) пг/л ($p<0,05$ у порівнянні з молодими статевозрілими щурами та $p<0,01$ у порівнянні з молодими статевонезрілими щурами), що пов'язано з фізіологічними особливостями продукування даного фактора залежно від віку.

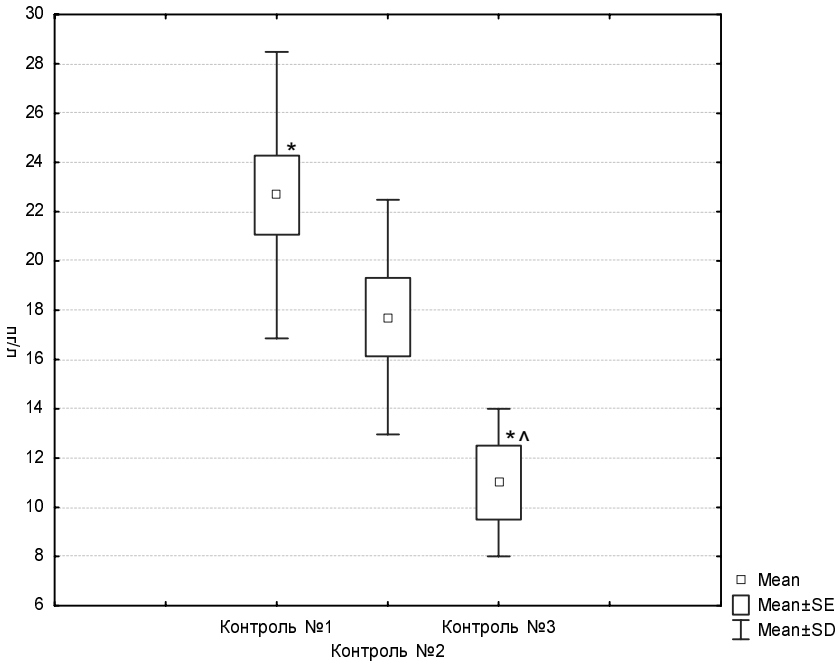


Рис. 1. Розподіл показників рівня сироваткового IGF – 1 у щурів групи контролю залежно від віку.
Примітки: ^$p<0,001$ – вірогідність різниці показників між групами молодих статевонезрілих та старих статевозрілих щурів;
*$p<0,05$ – вірогідність різниці показників між групою молодих статевозрілих та групами молодих статевонезрілих і старих статевозрілих щурів.

Оцінивши отримані показники рівня IGF – 1 серед групи щурів з хронічним токсичним гепатитом статистично достовірної різниці між підгрупами в залежності від віку нами не було виявлено (рис. 2).

При проведенні оцінки вмісту сироваткового IGF – 1 у молодих статевонезрілих щурів з ХТГ статистично достовірної різниці, порівняно з інтактними тваринами аналогічного віку, не відмічається ($p>0,05$) (рис. 3). Проаналізувавши даний показник в групі молодих статевозрілих щурів виявили достовірне його зростання на 44,6 %, порівняно з групою контролю відповідного віку ($p<0,01$). Також нами було відмічено зростання рівня сироваткового IGF – 1 в 2,5 раза у групі старих стевозрілих щурів, порівняно з групою контролю ($p<0,01$).

Беручи до уваги отримані нами дані можна стверджувати що вміст IGF – 1 в інтактних тварин залежить від віку. Це можна пояснити тим, що синтез даного фактора в нормі відбувається під впливом соматотропного гормону, продукція якого залежить від віку, тобто пік синтезу інсуліноподібного фактора росту – 1 припадає на допубертатний період. Це може пояснити відсутність різниці в рівні даного показника серед молодих статевонезрілих щурів. Проведений нами аналіз показників рівня IGF – 1 молодих та старих статевозрілих груп щурів з хронічним токсичним гепатитом продемонстрував зростання його рівня, порівняно з тваринами групи контролю відповідного віку. На нашу думку, це можна пояснити активацією зірчастих клітин та клітин Купфера у відповідь на дію пошкоджувального чинника. Враховуючи те, що за даними M. Garcia-Fernandez та V. Lorenzo-Zuniga IGF – 1 має протизапальні та гепатопротекторні властивості, а також відіграє важливу роль в пригніченні апоптозу, збільшення його рівня може свідчити про активацію репаративної регенерації тканини печінки.

Висновки. 1. Встановлена достовірна залежність продукції інсуліноподібного фактора росту –1 в нормі від віку.

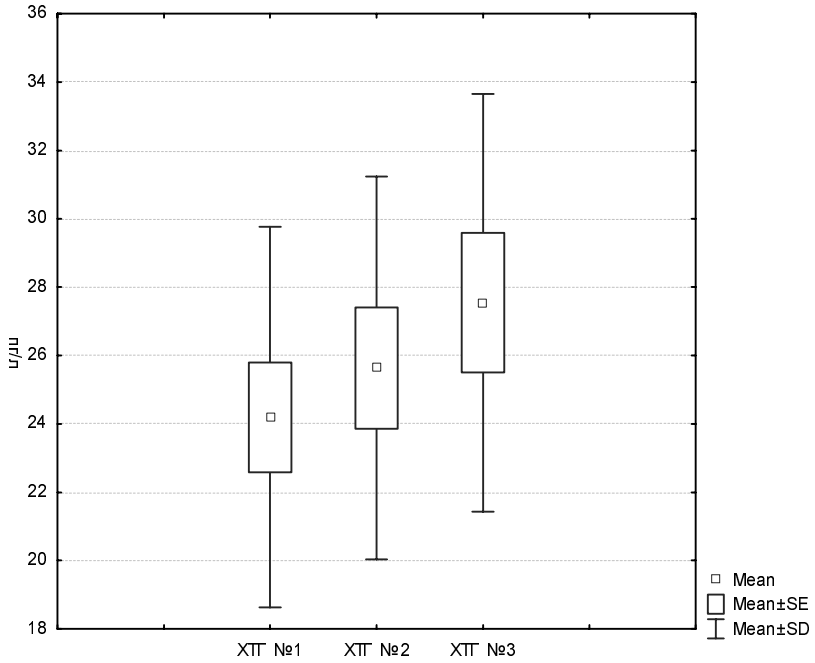


Рис. 2. Розподіл показників рівня сироваткового IGF – 1 у щурів з хронічним токсичним гепатитом в залежності віку.

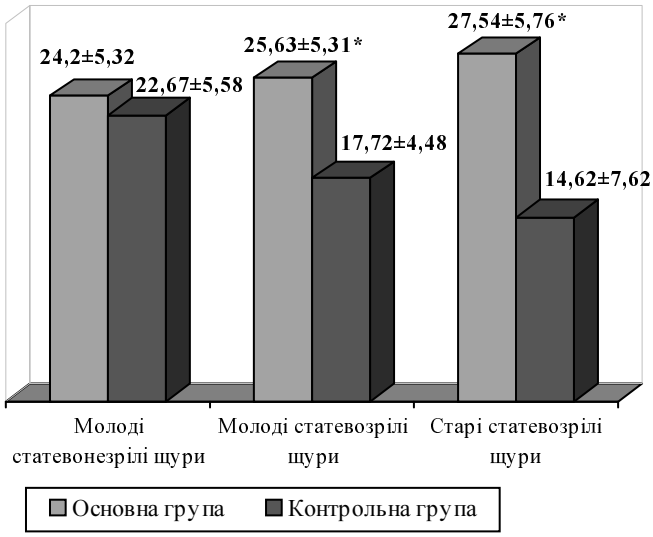


Рис. 3. Вміст IGF – 1 у сироватці щурів контрольної та основної груп залежно від віку.
Примітка: *p<0,01 – вірогідність різниці показників між основною та контрольною групами.

2. У групах молодих та старих статевозрілих щурів спостерігається статистично достовірне зростання рівня сироваткового IGF – 1, порівняно з інтактними щурами аналогічного віку, що вказує на активацію репаративної регенерації тканини печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч. С. Павлов, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15 № 2. – С. 13–20.

2. Динамика маркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей / А. Н. Сурков, И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 3. – С. 23–27.

3. Показатели системы протеолиза и метаболизма коллагена при хроническом течении заболеваний печени вирусной и токсической этиологии / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 29–34.

4. Гарбузенко Д. В. Механизмы регуляции регенерации печени: обзор литературы / Д. В. Гарбузенко, Г. К. Попов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 21–25.

5. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 4–9.

6. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18 № 4. – С. 43–52.

7. Low Doses of Insulin-Like Growth Factor I Improve Insulin Resistance, Lipid Metabolism, and Oxidative Damage in Aging Rats / M. Garcia-Fernandez, G. Delgado, J. E. Puche [et al.] // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149(5). – P. 2433–2442.

8. Insulin-like growth factor I improves intestinal barrier function in cirrhotic rats / V. Lorenzo-Zuniga, C. M. Rodriguez-Ortigosa, R. Bartoli [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55(9). – P. 1306–1312.

9. Insulin-like Growth Factor-I Receptor Blockade Improves Outcome in Mouse Model of Lung Injury / J. E. Choi1, S. Lee1, D. A. Sunde1 [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – Vol 179. – P. 212–219.

DYNAMICS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR – 1 IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC TOXIC HEPATITIS

©S. H. Polinkevych

Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. Data of IGF–1 changes at the rats of the different age groups on the background of chronic toxic hepatitis in the article were showed. The statistically significant increasing of this factor occurs among groups of young and old mature rats with chronic toxic hepatitis in comparence to the intact animals of the same age was found.

KEY WORDS: chronic toxic hepatitis, age features, insulin-like growth factor–1.

Отримано 13.06.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 615.015.35:599.323.4:591.111

ХАРАКТЕРИСТИКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЩУРІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ

©Н. А. Рикало, Л. О. Яровенко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. У статті представлено вплив хронічної алкогольної інтоксикації на біохімічні показники сироватки крові у щурів трьох вікових груп та за умов патогенетичної корекції хронічного алкогольного ушкодження печінки кверцетином та L-аргініном L-глутаматом. Доведено, що хронічне алкогольне ушкодження печінки супроводжується більш суттєвими змінами основних біохімічних показників у щурів 1 та 3 вікових груп. Установлено, що введення кверцетину та L-аргініну L-глутамату значно покращило функціональний стан печінки, що проявилось у зниженні інтенсивності цитолітичних та холестатичних процесів, відновленні білоксинтезувальної функції та регенерації тканини печінки у щурів різних вікових груп.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна алкогольна інтоксикація, біохімічні показники, синдроми цитолізу та холестазу.

Вступ. Алкоголізм – важлива та актуальна медико-соціальна проблема сучасного суспільства [1]. За даними ВООЗ, серед причин смертності населення алкоголізм знаходиться на 3 місці, після серцево-судинних і онкологічних захворювань, у більшості країн світу, вражаючи при цьому найбільш дієздатну частину населення [2]. В останні десятиліття все більшого поширення в Україні набуває алкогольне ушкодження печінки серед молодого населення [3]. Так, близько 10 % усіх смертей людей віком від 16 до 70 років, а також до 20 % госпіталізацій зумовлені саме надмірним вживанням алкоголю [4]. Таким чином, дослідження вікових особливостей порушення білкового, ліпідного обміну та активності трансаміназ при хронічній алкогольній інтоксикації є актуальним.

Мета дослідження: встановити вікові особливості зміни біохімічних показників у щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації та ефективність застосування кверцетину та L-аргініну L-глутамату.

Матеріали і методи дослідження. Моделювання хронічного алкогольного ураження печінки (ХАУП) проведено за методикою, розробленою Г. А. Ковальовим, А. Ю. Петренко [5].

Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самках 3-х вікових періодів. В 1 групу увійшли статевонезрілі щурі-самки (вік – 1,5 міс., вага 55–75 г., n=40), у 2 групу – молоді статевозрілі (вік – 6 міс., вага 180–200 г., n=40) та у 3 групу – старі тварини (вік – 20 міс., вага 300–320 г., n=40). Кожна вікова група, у свою чергу, була поділена на 4 підгрупи: 1-ша підгрупа – інтактні щури (n=10, тварини ідентичного віку без алкоголізації); 2-га підгрупа – тварини з хронічним алкогольним ушкодженням печінки (ХАУП, n=10); 3-тя підгрупа – щури з ХАУП (n=10), яким паралельно із етанолом починаючи з другого тижня алкогольної інтоксикації щоденно, протягом 11 тижнів інтрагастрально вводили «Кверцетин» із розрахунку 100 мг/кг; 4-та підгрупа – тварини з ХАУП (n=10), яким інтрагастрально вводили «Глутаргін» із розрахунку 35 мг/кг.

Після завершення терміну експерименту тварин в умовах евтаназії під легким ефірним наркозом декапітували та проводили забір цільної крові. Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: загальний білок, альбуміни, загальний білірубін (ЗБ), прямий білірубін (ПБ) та непрямий білірубін (НБ) та активності ферментів крові: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), також визначали тимолову пробу (ТП) загальноприйнятими методами. Статистичний аналіз проводили використовуючи U-критерій Мана-Уітні.

Результати й обговорення. Встановлено достовірні відмінності основних біохімічних показників у тварин трьох вікових груп за умов ХАУП та при корекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом.

На рисунку 1 представлено достовірні зміни показників: загального білка та його фракцій (альбумінів та глобулінів). Нами встановлено достовірне зниження вмісту загального білка у щурів при ХАУП у трьох вікових групах, порівняно з контролем: у 1 групі – на 38,9 %, у 2 – 32,4 % та у 3 – на 27,9 %. Найбільше ураження спостерігається у статевонезрілих щурів 1 групи. Відмічається достовірне підвищення рівня білка у щурів 1 групи на 67,2 % при корекцій кверцетином та на 44,0 % при корекції L-аргініном L-глутаматом, у щурів 2 групи: на 45,9 % при застосуванні кверцетину та на 27,3 % при корекції L-аргініном L-глутаматом, та у щурів 3 групи – на 37,6 % при застосуванні кверцетину та на 30,8 % при корекції L-аргініном L-глутаматом, порівняно з показниками щурів з ХАУП. Також на рисунку 1 представлено, що при ХАУП у трьох вікових групах спостерігається гіпоальбумінемія та гіпоглобулінемія, що вказує на токсичне ушкодження гепатоцитів, розвиток цитолітичного синдрому та зниження білоксинтезувальної функції пе-

чінки. Після корекції ХАУП кверцетином та L-аргініном L-глутаматом у щурів різних вікових груп доведено нормалізацію показників (підвищення концентрації альбумінів та фракції глобулінів), але отримані дані так і не досягають значень інтактних тварин (рис. 1).

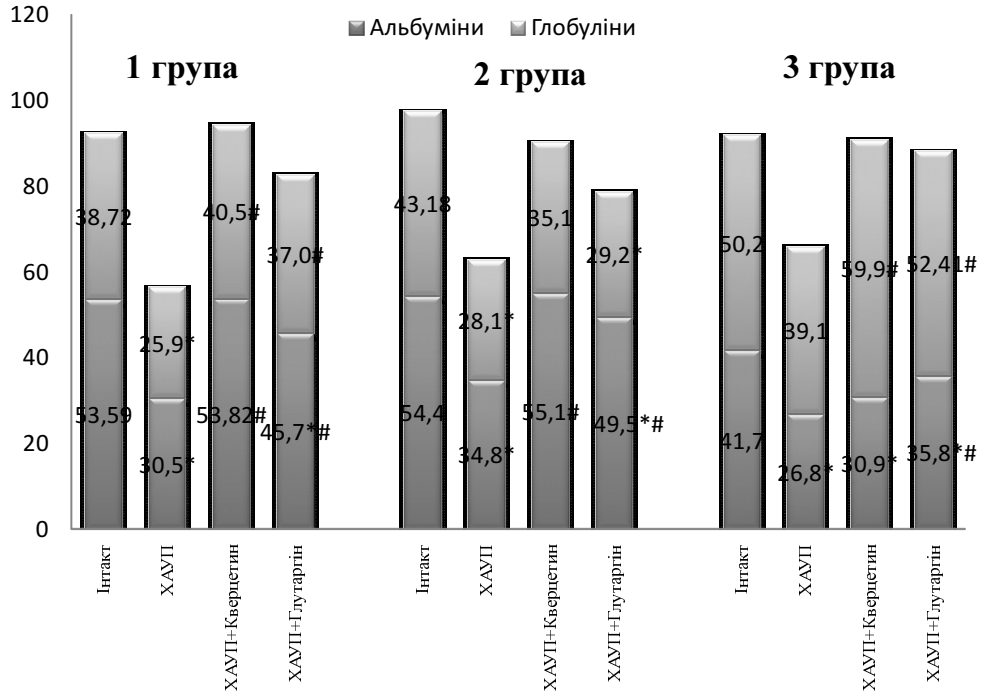


Рис. 1. Концентрація загального білка та його фракцій у плазмі крові щурів за умов ХАУП та при корекції кверцетином та глутаргіном.

Примітки: тут і надалі: * – достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою; # – достовірність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні з показниками щурів з ХАУП.

Для оцінки білоксинтетичної функції печінки визначали ТП. Доведено, достовірне підвищення ТП у щурів 1, 2 та 3 групи на 79,7 %, на 53,2 % та 55,6 % відповідно у щурів за умов ХАУП. При корекції показники ТП достовірно зменшились, порівняно з ХАУП: на 53,5 % при застосуванні кверцетину, на 23,4 % при лікуванні L-аргініном L-глутаматом у щурів 1 групи, на 43,4 % при корекції кверцетином, на 26,3 % при дії L-аргініну L-глутамату у щурів 2 групи, та у 3 групі – на 25,5 % при застосуванні кверцетину та на 11,22 % при дії L-аргініну L-глутамату.

Доведено, що кверцетин достовірно відновлює білоксинтезуючу функцію печінки (підвищує концентрацію загального білка, альбумінів, глобулінів, знижує рівень ТП), у порівнянні з L-аргініном L-глутаматом.

На рисунку 2 представлено концентрацію ЗБ, ПБ та НБ. У 1 групі концентрація ЗБ достовірно підвищилась на 52,5 %, у 2 – на 48,4 % та у 3 – на 58,2 %, порівняно з контрольними значеннями ідентичних за віком щурів. Про розвиток печінково-клітинної недостатності також вказує достовірне підвищення фракції ПБ та НБ у щурів при ХАУП: у 1 групі – на 50,4 %, 52,8 %, у 2 групі – на 30,9 %, 50,5 %, у 3 групі – на 91,0 %, 53,3 % відповідно (рис. 2). Доведено, що найбільш виражені відмінності основних біохімічних показників та ураження печінки при ХАУП спостерігаються у статевонезрілих щурів 1 групи та у старих щурів 3 групи.

Нами доведено, що у щурів трьох вікових груп при корекції ХАУП кверцетином та L-аргініном L-глутаматом концентрації ЗБ, ПБ та НБ достовірно зменшуються, порівняно зі значеннями щурів з ХАУП відповідних вікових груп.

На рисунку 3 представлено зміну активності трансаміназ. Доведено достовірне збільшення активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП у щурів за умов ХАУП: АлАТ на 57,8 %, АсАТ на 47,8 %, ЛФ на 75,3 %, ГГТП на 48,1 % у щурів 1 групи, АлАТ на 49,8 %, АсАТ на 35,2 %, ЛФ на 75,6 % та ГГТП на 26,3 % у щурів 2 групи, АлАТ на 100 %, АсАТ на 31,9 %, ЛФ на 42,6 % та ГГТП на 34,0 %, у порівнянні з інтактом. При корекції порушень встановлено достовірне зниження активності досліджуваних трансаміназ, що вказує на відновлення репаративної регенерації та функцій печінки у трьох вікових групах (рис. 3).

Отримані дані доводять, що введення L-аргініну L-глутамату достовірно покращило функціональний стан печінки, що проявилось у зниженні

інтенсивності цитолітичних (зниження активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП) та холестатичних синдромів (достовірна нормалізація білірубіну та його фракцій), проявів токсичного ушкодження печінки та відновленні репаративної регенерації тканини печінки у щурів з корекцією ХАУП трьох вікових груп.

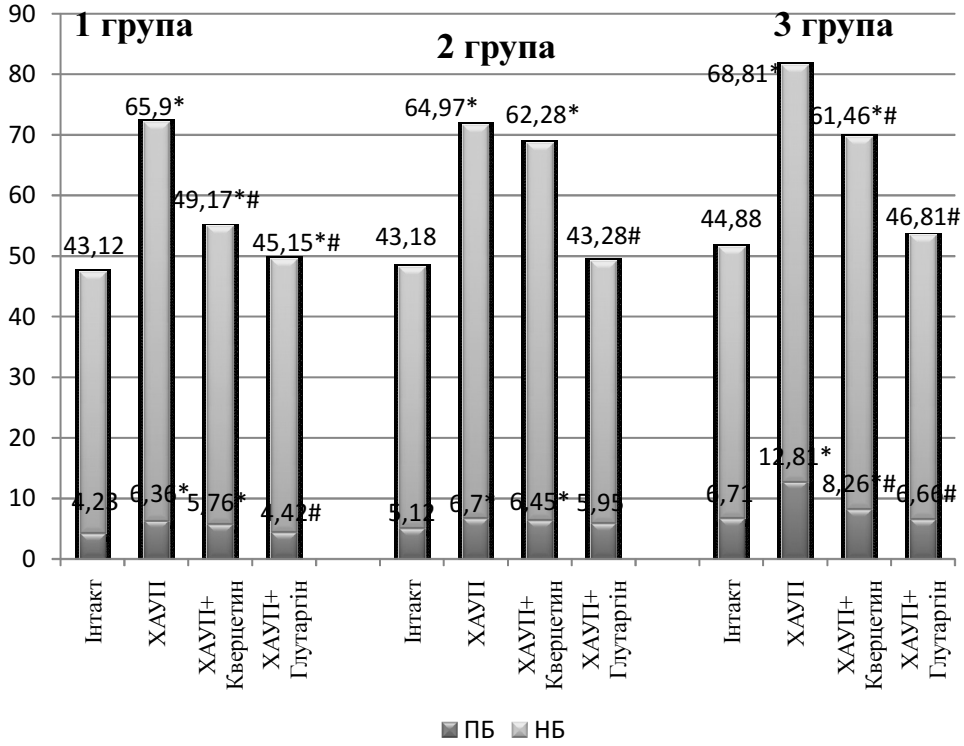


Рис. 2. Рівень загального білірубіну та його фракцій (ПБ, НБ) у плазмі крові щурів за умов ХАУП та при корекції кверцетином і глутаргіном.

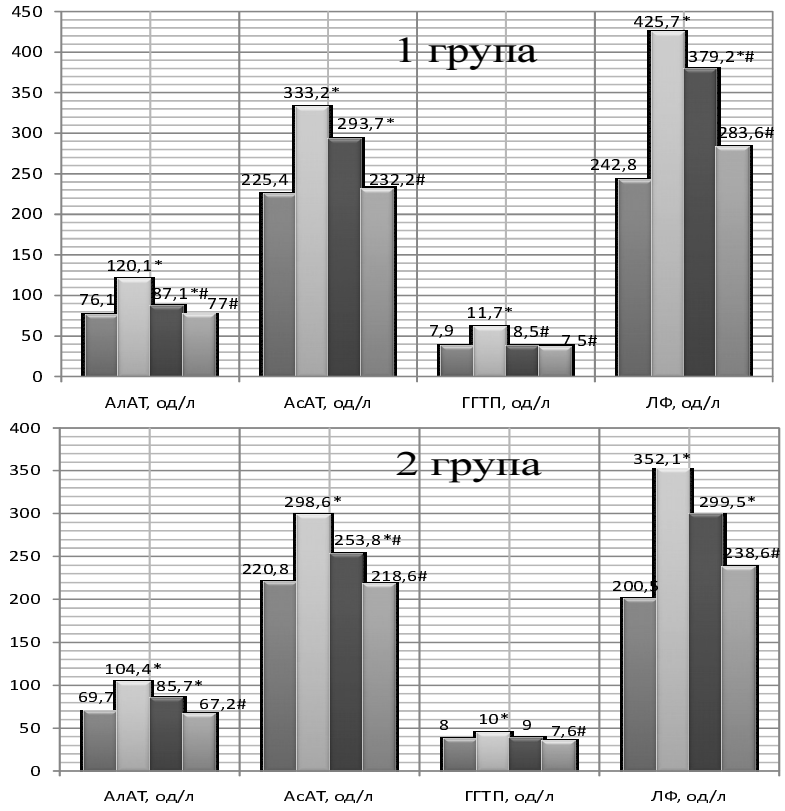


Рис. 3. Зміна ферментативної активності трансаміназ при ХАУП та корекції.

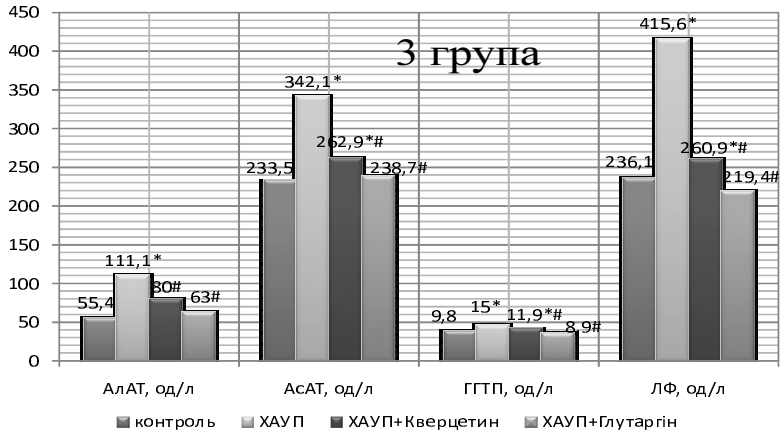


Рис. 3 (продовження). Зміна ферментативної активності трансаміназ при ХАУП та корекції.

Висновки. 1. Доведено, що у статевонезрілих щурів та старих щурів ХАУП супроводжується більш вираженими синдромами цитолізу, холестазу та мезенхімального запалення.

2. Установлено, що застосування кверцетину достовірно відновлює білоксинтезувальну функцію печінки (підвищує концентрацію загального білка, альбумінів, глобулінів, знижує рівень ТП у сироватці крові) у щурів трьох вікових груп.

3. Доведено, що введення L-аргініну L-глутамату достовірно покращило функціональний стан печінки, що проявилось у зниженні інтенсивності цитолітичних та холестатичних процесів (достовірна нормалізація активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП, білірубіну та його фракцій), проявів токсичного ушкодження печінки та відновленні репаративної регенерації тканини печінки у щурів трьох вікових груп.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці патогенетично обґрунтованого лікування уражень печінки, які виникають на тлі хронічної алкогольної інтоксикації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Степанець І. Білковий склад сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації / І. Степанець, О. Моргаєнко, Л. Остапченко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – Випуск 61. – 2013. – С. 30–36.

2. Бабак О. Я. Алкогольная болезнь печени: научние достижения и клинические перспективы / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерол. – № 6 (32). – 2006. – С. 4–9.

3. Назар П. С. Зміни біохімічних показників та загального аналізу крові в осіб із алкогольним ураженням печінки / П. С. Назар, О. І. Осадча, М. М. Левон // Буковинський медичний вісник. – Т. 16, № 1 (61). – 2012. – С. 59–62.

4. Шпаченко В. М. Структура употребления алкоголя школьниками 8–11 классов общеобразовательных школ крупного промышленного центра Украины / В. М. Шпаченко // Архів психіатрії. – 2003. – Т. 9, № 3 (34). – С. 164–166.

5. Ковалёв Г. А. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс / Г. А. Ковалёв, А. Ю. Петренко // Вісн. Харк. нац. унів. – 2004. – № 617. – С. 15–18.

CHARACTERISTIC OF THE BIOCHEMICAL INDEX IN RATS WITH CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION AND AFTER CORRECTION. AGE FEATURES

©N. A. Rykalo, L. O. Yarovenko

Vinnytsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. The article is about the research and study of the influence of the chronic alcohol intoxication on serum biochemical data at the immature and young mature laboratory rats and results of it's pathogenetic correction of chronic alcoholic liver damage by quercetin and L-arginine L-glutamate. The presence of cytolysis syndrome, cholestasis, mesenchymal inflammation confirm the development of hepatocellular insufficiency. Proved that chronic alcoholic liver damage accompanied by a significant modification of the basic biochemical parameters in rats 1 and 3 age groups. It is established that the introduction of quercetin and L-arginine L-glutamate significantly improved functional status of the liver, that is developed to reduce the intensity of cytolytic and cholestatic processes, restoring protein synthesis function and regeneration of liver tissue in rats of different age groups.

KEY WORDS: chronic alcohol intoxication, serum biochemical index, cytolysis and cholestasis syndromes.

Отримано 06.05.2014

УДК 616.37 – 018:611.716.4

РІСТ І ФОРМОУТВОРЕННЯ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ І ЗУБІВ В УМОВАХ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

©*А. М. Романюк, **А. Б. Коробчанська, *Є. В. Кузенко, **О. О. Терещенко, *С. А. Романюк

** Сумський державний університет*
*** Харківський державний медичний університет*

РЕЗЮМЕ. Метою роботи було вивчення особливостей росту та формоутворення нижньої щелепи та різця щурів в умовах дії на організм солей хрому, свинцю, цинку, заліза, міді, марганцю. В умовах експерименту на тваринах показано, що солі важких металів у досліджуваній комбінації мають виразну негативну дію на ростові процеси в нижній щелепі та зубах. Виявлено, що солі важких металів пригнічують ріст кістки як у довжину, так і в ширину. Ступінь виразності морфологічних змін зберігається тривалий час після експерименту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нижня щелепа, різець, ріст, морфологія, виростковий хрящ, солі важких металів.

Забруднення навколишнього середовища призводить до погіршення здоров'я населення, і як результат, до виникнення екологічно зумовлених захворювань [1]. Важливу роль у цьому мають хімічні сполуки, серед яких солі важких металів займають провідне місце. У літературі показано несприятливий вплив цих речовин на кістки і внутрішні органи [2–6]. Є поодинокі роботи стосовно впливу солей важких металів на зуби, нижню щелепу [7–8]. Нижня щелепа щурів є унікальним об'єктом для експериментальних досліджень. Це зумовлено особливостями її будови та походження, пре- і постнатального росту та розвитку. Крім того, цей орган знаходиться в особливих біомеханічних умовах. Наявність зубів у нижній щелепі створює особливі умови існування біологічної системи. На сьогодні особливості морфологічних змін у нижній щелепі та зубах під впливом солей важких металів повністю не вивчені.

Мета дослідження: вивчити особливості порушення росту та формоутворення твердих тканин зубощелепної системи під впливом солей важких металів.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконане на 48 білих статевозрілих щурах-самцях масою 130–140 г. Тварини були поділені на 2 групи. Щури першої групи (контроль) перебували у звичайних умовах віварію. Тварини другої групи протягом 1 місяця вживали воду, насичену комбінацією солей важких металів : цинку ($ZnSO_4 \times 7H_2O$) – 5 мг/л, міді ($CuSO_4 \times 5H_2O$) – 1 мг/л, заліза ($FeSO_4$) – 10 мг/л, марганцю ($MnSO_4 \times 5H_2O$) – 0,1мг/л, свинцю ($Pb(NO_3)_2$) – 0,1мг/л, хрому ($K_2Cr_2O_7$) – 0,1мг/л. Групу піддослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом через 1, 15, 30 і 60 діб після закінчення експерименту. Дослідження було виконане з дотриманням положень Директиви Європейського співтовариства від 24 листопада 1986 р. про утримання та використання лабораторних тварин у дослідницьких цілях.

Для вивчення ростових процесів і мікроскопічної картини тканин нижньої щелепи та різця застосовували остеометрію та загальноприйняті методики мікроанатомічного дослідження. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином та пікрофуксином за Ван Гізон. Загальний морфологічний аналіз і морфометрію проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа «Мікмед», з об'єктивами ×10, ×20, ×40, бінокулярами 7, 10. Документування отриманих результатів проводили за допомогою цифрової відеокамери «Olimpus BX–41» на персональному комп'ютері. Цифрові дані обробляли за допомогою комп'ютерної програми AtteStat 12.0.5.

Результати й обговорення. Вивчення остеометричних показників нижньої щелепи та зубів експериментальних тварин після місячного терміну спостереження показало, що досліджувані розміри нижньої щелепи відставали від таких показників у інтактних тварин. Максимальна довжина та висота гілки нижньої щелепи відставали від контролю на 7,34 і 8,69 % ($p<0,05$). Товщина нижньої щелепи в ділянках альвеолярного і висхідного контрфорсів також зменшувалася на 5,69 і 5,03 % ($p<0,05$) відповідно. Уповільнення ростових процесів у нижній щелепі супроводжувалося зменшенням товщини та висоти різця на 8,02 та 8,55% ($p<0,05$) відповідно. Одночасно знижувалася висота тіла нижньої щелепи та висота її альвеолярного відростка на 5,54 % та 7,58 % ($p<0,05$) відповідно.

Гістологічна картина виросткового хряща, який забезпечує поздовжній ріст нижньої щелепи, характеризувалася типовою зональною будовою і суттєво не відрізнялася від такої в інтактних тварин. Разом з тим, морфометричні показники характеризувалися відставанням розмірів від інтактних тварин. Спостерігалося зменшення загальної ширини хряща на 4,89 % ($p<0,05$). Негативні прояви пригнічення росту кістки найчіткіше виявлялися у зоні субхондрального остеогенезу, яка звужувалася на 9,78 % ($p<0,05$) з одночасним

зменшенням об'єму первинної спонгіози на 8,56 % ($p<0,05$). При цьому кількість клітин в зоні остеогенезу також зменшувалася на 7,66 % ($p<0,05$). Паралельно спостерігалося зменшення ширини зони проліферації виросткового хряща на 7,82 % ($p<0,05$). Негативний вплив солей важких металів на виростковий хрящ проявлявся розширенням зони гіпертрофічних клітин на 4,98 % та ерозивної зони на 5,38 % ($p<0,05$).

У піддослідних тварин результати гістоморфометрії різця нижньої щелепи на рівні третього моляра показали ознаки пригнічення ростових процесів. Всі досліджувані показники достовірно ($p<0,05$) відставали від контрольних величин на 14,38 % для ширини шару одонтобластів, на 16,38 % для ширини предентину, на 11,28 % для ширини дентину, на 10,06 % для загальної ширини різця, на 10,83 % для мезіодистальної ширини зуба.

Вивчення реадаптаційних змін у нижній щелепі та зубах, які виникли в результаті порушення ростових процесів у зубощелепній системі після впливу на організм солей важких металів впродовж одного місяця показало, що пригнічення росту та формоутворення досліджуваних органів досить стійкі і складно піддаються відновленню. Через 15 діб після місячного експерименту з вживанням з питною водою підвищеного вмісту солей важких металів пригнічення ростових процесів у нижній щелепі піддослідних тварин проявлялося зменшенням остеометричних показників, порівняно з аналогічними у контрольних тварин, на 7,28 %, 8,60 %, 5,58 %, 4,96 %, 5,48 % та 7,51 % ($p<0,05$) відповідно, для максимальної довжини, висоти гілки, товщини в ділянках альвеолярного і висхідного контрфорсів нижньої щелепи, висоти тіла та альвеолярного відростка. Товщина та висота різця відставали від контролю на 7,95 % та 8,48 % ($p<0,05$). На гістологічному рівні результати морфометрії наросткового хряща та різця також підтверджують ознаки значного пригнічення ростових та формоутворювальних процесів у зубощелепній системі. При цьому загальна ширина виросткового хряща залишалася зменшеною на 4,72 % ($p<0,05$), а зона субхондрального остеогенезу на 9,66 % ($p<0,05$) з одночасним зниженням об'єму первинної спонгіози на 8,41 % ($p<0,05$). Проліферативна активність хрящових клітин знаходилася на низькому рівні, тому зона проліферації була звужена на 7,66 % ($p<0,05$), а кількість активно проліферуючих клітин у зоні остеогенезу зменшувалася на 7,50 % ($p<0,05$).

Негативний вплив солей важких металів на ріст та формоутворення нижньої щелепи та зубів був настільки вираженим, що навіть місячна та двомісячна реадаптація тварин після припинення експериментів не привели до відновлення ростових процесів у досліджуваних органах зубощелепної системи. Так, через місяць та два місяці після закінчення вживання солей ріст і формоутворення нижньої щелепи характеризувалися ознаками збереження відставання остеометричних показників у порівнянні з інтактними тваринами. Разом з тим, ознаки пригнічення росту та формоутворення мали тенденцію до поступового зниження темпів. Максимальна довжина кістки через місяць та два місяці достовірно ($p<0,05$) відставала від контролю на 7,12 та 6,95 %, висота гілки нижньої щелепи на 8,48 та 8,24 %, товщина в ділянці альвеолярного і висхідного контрфорсів на 5,42 і 4,84 % та 5,30 і 4,65 %. Товщина та висота різця відставали від контрольних величин на 7,86 та 8,39 % ($p<0,05$) після місячної реадаптації та 7,73 і 8,24 % ($p<0,05$) – після двомісячної реадаптації. Висота тіла та висота альвеолярного відростка нижньої щелепи через місяць та два місяці реадаптації відставали від контролю відповідно на 5,34 і 7,38 % та 5,19 і 7,21 % ($p<0,05$). Морфометрична оцінка мікроскопічної картини виросткового хряща підтверджувала негативний вплив солей важких металів на процеси остеогенезу у реадапатційному періоді спостереження, оскільки більшість досліджуваних показників характеризувалися відставанням від інтактних тварин. Загальна ширина хряща у відповідні терміни реадаптації залишалася зменшеною на 4,56 та 4,42 %, ширина зони проліферації – на 7,50 та 7,39 %, ширина зони субхондрального остеогенезу – на 9,42 та 9,18 %, об'ємний вміст первинної спонгіози – на 8,20 та 8,09 %. Кількість активно проліферуючих клітин у зоні остеогенезу залишалася зменшеною на 7,34 та 7,20 %. Показники гістоморфометрії різця нижньої щелепи піддослідних тварин у зазначені терміни реадаптаційного періоду характеризували ознаки пригнічення дентиногенезу, який не відновлювався навіть через два місяці спостереження. Після місячного та двомісячного спостереження за піддослідними тваринами виявлено достовірне ($p<0,05$) зменшення ширини шару одонтобластів відповідно на 13,18 та 12,72 %, зменшення ширини предентину та дентину відповідно на 15,28 і 14,98 % та на 10,73 і 10,38 %. Все це супроводжувало зменшення ширини різця відповідно на 9,51 % та 9,20 %, а також його мезіодистальної ширини на 10,03 % та 9,79 % ($p<0,05$).

Вивчення гістологічної структури різця, виросткового хряща та проведене остеометричне дослідження органів зубощелепної системи тварин, які отримували суміш солей важких металів показало, що під впливом надлишкового надходження в організм іонів важких металів спостерігається виразне пригнічення росту та формоутворення нижньої щелепи та її різця. Виразність остеопригнічувального впливу зберігається впродовж тривалих термінів реадаптації.

Висновки: 1. Комбінований вплив солей важких металів на організм викликає пригнічення росту і формоутворення нижньої щелепи та її різця.

2. Виразність негативного впливу на ростові процеси зберігається впродовж усіх термінів реадаптації після закінчення експерименту.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей хімічного складу зубощелепної системи в умовах мікроелементозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Игнатьева Л. П. Гигиеническая оценка канцерогенного и неканцерогенного риска опасности перорального воздействия химических веществ, содержащихся в питьевой воде / Л. П. Игнатьева, И. Г. Погорелова, М. О. Потапова // Гигиена и санитария. – 2006. – № 4. – С. 30–32.

2. Андыбура Н. Ю. Особенности морфологии коры надпочечников при воздействии ацетата свинца и фармакологическом корригировании / Н. Ю. Андыбура // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 25–30.

3. Гринцова Н. Б. Динаміка ультраструктурних змін нейронів кори головного мозку щурів в умовах впливу на організм солей важких металів / Н. Б. Гринцова // Вісник морфології. – 2009. – Вип. 15 (1). – С. 75–78.

4. Кравець А. В. Зміни хімічного складу підшлункової залози в умовах впливу солей важких металів / А. В. Кравець // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2009. – № 2. – С. 87–92.

5. Романюк А. М. Гістоморфометричні зміни структурних компонентів кори мозочка за умов впливу на організм солей важких металів / А. М. Романюк, Н. Б. Гринцова // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (2). – С. 234–236.

6. Романюк А. М. Гістологічні зміни фолікулярного апарату щитоподібної залози в умовах тривалого споживання солей важких металів / А. М. Романюк, Р. А. Москаленко // Вісник морфології. – 2007. – 13 (2). – С. 232–233.

7. Волошин В. Н. Рентгеноструктурное исследование биоминералов нижней челюсти белых крыс различного возраста при введении глюкокортикоидов и бисфосфоната / В. Н. Волошин, О. В. Андреева // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 190–192.

8. Лузин В. И. Гистоморфометрические параметры мыщелкового хряща нижней челюсти крыс при имплантации в большеберцовую кость материала ОК–015, насыщенного железом в различных концентраціях / В. И. Лузин, В. Н. Морозов, В. А. Гаврилов // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 78–80.

GROWTH AND FORMATION OF MANDIBLE AND TEETH UNDER INFLUENCE OF SALTS OF HEAVY METALS

©*A. M. Romaniuk, **A. B. Korobchanska, *Ye.V. Kuzenko, **O. O. Tereshchenko, *S. A. Romaniuk

**Sumy State University*
***Kharkiv State Medical University*

SUMMARY. The purpose of the research was to study the morphological changes in the mandible and teeth of rats under the influence of heavy metals. The experiment on animals shows that the combined effect of studied the heavy metals has a quite poisonous effect on the mandible and teeth. It has been shown that heavy metals was accompanied by inhibition of the rate of longitudinal and transverse growth of the mandible and teeth, decrease the width of zones of condylar cartilage and its components. The degree and intensity of morphological changes directly depends on the duration and the timing of readaptation after the experiment.

KEY WORDS: mandible, teeth, growth, morphology, condylar cartilage, salts of heavy metals.

Отримано 06.05.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження****, погляд на проблему*

УДК 616.72-384.38]-17

СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У КРОЛІВ З ХІМІЧНИМ ОПІКОМ РОГІВКИ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

©З. Л. Савчук, І. М. Кліщ, Ю. І. Пістун

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

РЕЗЮМЕ. У статті проаналізовано результати дослідження клітинного імунітету у крові і внутрішньоочній рідині передньої камери ока кролів з хімічним опіком рогівки, викликаним накладанням фільтрувального паперу, змоченого 1 N NaOH на тлі попередньо змодельованого мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. Встановлено, що у тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу, порівняно з еутиреоїдними тваринами, виявляється суттєве зниження CD-4-лімфоцитів, порушення співвідношення основних субпопуляцій лімфоцитів (CD-4 і CD-8), що супроводжується достовірним зниженням імунорегуляторного індексу (CD-4/CD-8). Більш виражені зміни у бік зниження показників мали місце і стосовно В-клітинної ланки імунної системи. Зроблено висновок, що виявлена недостатність клітинної ланки імунної відповіді відображає посилення взаємного негативного впливу опікової травми рогівки і системних порушень імунного захисту за умов супутнього дефіциту гормонів щитоподібної залози.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хімічний опік рогівки, гіпотиреоз, клітинний імунітет.

Вступ. Травматичні ушкодження ока та їх наслідки протягом тривалого часу як в Україні, так і в усьому світі продовжують посідати провідні позиції за такими важливими показниками, як звернення у відділи невідкладної допомоги, причина зниження зору та односторонньої сліпоти, втрата працездатності та інвалідність. В усьому світі в 50 % випадків причиною звернення у відділи невідкладної офтальмологічної допомоги є травматичні пошкодження ока [13].

Як причина зниження зору травма ока в усьому світі посідає друге, після катаракти, місце і є основною причиною односторонньої сліпоти [10], втрати працездатності та інвалідності [5]. Серед госпіталізованих в очних стаціонарах 25–42 % становлять хворі з травматичними пошкодженнями ока та їх наслідками [1]. Кожна друга або третя енуклеація виконується з приводу травми або її наслідків [4, 11, 15].

На перебіг опікової травми впливають численні фактори, які сприяють зниженню реактивності організму і призводять до розвитку вторинної імунної недостатності. Вирішальне значення в сучасній концепції опікової травми ока відводиться стану імунної системи і неспецифічної резистентності тканин ока до бактерійної інвазії. Травми очей зазвичай супроводжуються порушеннями в імунній системі на рівні як пошкодженого органа, так і всього організму. Ці порушення в більшості випадків позначаються на перебігу посттравматичного періоду і спричиняють формування ускладнень. Не дивлячись на застосування сучасних хірургічних і консервативних методів лікування, нерідко у хворих спостерігається розвиток ускладнень у вигляді кератитів, рецидивуючої ерозії, помутніння і виразки рогівки, що вимагає подальшого вдосконалення медикаментозної терапії [3, 4]. Значний вплив на імунну відповідь здійснює ендокринна система, яка входить в комплекс нейроендокринної регуляції організму. В структурі ендокринної патології одне із перших місць припадає на захворювання щитоподібної залози, а саме на гіпотиреоз [12].

Методи і об'єкт дослідження. Досліди проведені на статевозрілих кролях породи «Білий велетень» масою тіла 2,5–3 кг, у відповідності з Женевською конвенцією "International Guiding principles for Biochemical research involving animals" (Geneva, 1990) та згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001). Тварини утримувались на стандартному раціоні віварію [6]. В процесі роботи використано 60 кролів.

Гіпотиреоз моделювали згідно з рекомендаціями [2, 9]. Кролям внутрішньошлунково через металевий зонд вводили мерказоліл (Здоров'я, Україна) у дозі 10 мг/кг у 2 %-му розчині крохмалю протягом 60-ти днів. Тварини знаходились в умовах, аналогічних усім експериментальним групам, та отримували той же самий харчовий раціон. Масу кролів контролювали щотижня, корекцію доз мерказолілу проводили відповідно до зміни маси тіла. Повноту досягнення гіпотиреозу контролювали вимірюванням концентрації трийодтироніну і тироксину в сироватці крові.

Опікову травму викликали шляхом аплікації на рогівку експериментальних тварин фільтрувального паперу діаметром 5 мм, змоченого у 1 N розчині натрій гідроксиду (NaOH) протягом 30 секунд. Маніпуляції проводили під місцевою епібульбарною анестезією 0,5 % розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну [8].

Водянисту вологу (humor aquosus) передньої камери отримували за асептичних умов шляхом проколу лімбальної частини рогівки стерильною туберкуліновою голкою, приєднаною до інсулінового шприца у кількості 0,25–0,3 мл з одного ока [14].

Дослідження клітинного імунітету здійснювали за методом, що грунтується на взаємодії моноклo-

нальних антитіл (МКАт), мічених флуоресцеїнізотіоціанатом, з поверхневими антигенами лімфоцитів. В кожну пробірку вносили 20 мкл антитіл (CD-4, CD-8, CD-22) і ЕДТА, не торкаючись наконечником стінок пробірки. Зразки перемішували на вортексі та інкубували в темному місці 15–30 хв при кімнатній температурі. Рекомендована кількість лейкоцитів – 3,5–9,4 Г/л. Для лізису еритроцитів в кожну пробірку вносили по 500 мкл лізуючого розчину, струшували на вортексі й інкубували 10–15 хв при кімнатній температурі. Додавали до пробірок по 500 мкл буферного розчину. Зразки аналізували на проточному цитофлюориметрі Epics-XL виробництва Beckman Coulter (США).

Всі піддослідні кролі були поділені на 4 групи: 1 – контрольна група (інтактні тварини); 2 – тварини із мерказоліл-індукованим гіпотиреозом; 3 – тварини з хімічним опіком рогівки (термін спостереження 24 год, 7, 14 і 21 доба після травми); 4 – тварини з хімічним опіком рогівки на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу у ці ж терміни спостереження.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «EXCELL FOR WINDOWS» та «STATISTICA». Перевірка розподілу на відповідність закону Гауса виконувалася за допомогою одного з критеріїв Шапіро-Вілка або χ^2 Пірсона. Для порівняння двох середніх арифметичних використовували двобічний критерій Стьюдента (t), двох вибірок – непараметричний U-критерій Манна-Вітні (MW). Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p \leq 0,05$. Статистична обробка результатів дослідження проводилась у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Результати і обговорення. Аналіз показників клітинного імунітету у досліджуваних групах вказує на суттєві відмінності між досліджуваними групами тварин. У тварин з гіпотиреозом показник CD-4 лімфоцитів був на 21 % нижчим, ніж у здорових тварин. Дещо менше зниження нами відмічено стосовно CD-8 лімфоцитів – на 12 % від норми, що призвело до зниження імунорегуляторного індексу з (1,51±0,04) до (1,35±0,05). Моделювання нами хімічного опіку рогівки супроводжувалося різнонаправленими змінами показників клітинного імунітету. Зокрема, на 1-шу добу у еутиреоїдних тварин показник CD-4 склав 126 % від рівня здорових, а CD-8 – 110 %, що спричинило зростання імунорегуляторного індексу в 1,15 раза. Достовірні зміни ми відмітили і на 7-му добу – CD-4 склав 132 % від норми, CD-8 – 106 %. Такі зміни виражалися у ще більшому зростанні співвідношення CD-4/CD-8, яке становило (1,89±0,04). На 14-у добу ми відмітили деяке зниження показника CD-4 (122 % від норми) на тлі зростання CD-8 (112 %). Це спричинилося до зниження імунорегуляторного індекса до 1,64. До 21-ї доби нами зафіксовано фактично нормалізацію досліджуваних показників, а також співвідношення CD-4/CD-8. Отже, у еутиреоїдних кролів спостерігається нормальний перебіг запального процесу із переважанням зростання Т-хелперів над рівнем цитотоксичних Т-лімфоцитів і, відповідно, зростанням імунорегуляторного індексу. На сьогодні рівень імунорегуляторного індексу оцінюють у зіставленні з фазою імунної відповіді. У період найвищої активності запального процесу імунорегуляторний індекс сягає високих значень за рахунок великого відсоткового вмісту Т-хелперів (CD-4 Т-клітин). У період реконвалесценції значення показника зменшується у зв'язку з наростанням рівня CD-8 Т-клітин (кілерів). Порушення цієї закономірності свідчить про неадекватність імунної реакції та про можливість хронізації процесу через неповну ерадикацію збудника.

У тварин, яким опікову травму рогівки моделювали на тлі гіпотиреозу, зміни мали протилежний напрямок. Вміст CD-4 лімфоцитів на 1-шу добу у порівнянні зі здоровими тваринами вірогідно знизився і склав 80 % від їх рівня, що спричинилося до значного зниження імунорегуляторного індексу – відповідно до (1,32±0,03), що склало 87 % від показника здорових тварин. На 7-му добу експерименту показник CD-4-клітин був ще меншим, становлячи 73 % від норми, а CD-8 – 88 %. Імунорегуляторний індекс знизився ще більше і дорівнював (1,26±0,02), що склало 83 % від рівня інтактних тварин. У подальші терміни спостереження (14-та і 21-а доби) ми зафіксували незначне зростання досліджуваних показників стосовно попередніх термінів, проте вони і надалі були достовірно нижчими від рівня інтактних тварин і тих, яким хімічний опік рогівки моделювали на тлі нормального рівня гормонів щитоподібної залози.

Таким чином, у тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу виявляється суттєве зниження CD-4-лімфоцитів, порушення співвідношення основних субпопуляцій лімфоцитів (CD-4 і CD-8), що супроводжується достовірним зниженням імунорегуляторного індексу. Виявлена недостатність клітинної ланки імунної відповіді відображає посилення взаємного негативного впливу опікової травми рогівки і системних порушень імунного захисту за умов супутнього дефіциту гормонів щитоподібної залози.

Стосовно вмісту В-лімфоцитів (CD-22), нами встановлене їх зниження у кролів зі змодельованим гіпотиреозом. Показник складав 80 % відносно інтактних тварин. Моделювання хімічного опіку рогівки в еутироїдних тварин спричинилося до зростання показника з максимумом на 14-у добу (112 % від норми), а до 21-ї доби рівень CD-22

нормалізувався. У гіпотиреоїдних кролів опікова травма навпаки, спричинилася до пригнічення В-клітинної ланки імунної системи протягом усього періоду спостереження. Максимальне зниження (88 % від рівня здорових тварин) нами зафіксовано на 7-му добу спостереження, причому навіть до 21-ї доби показник був на 10 % нижчим від норми.

Таким чином, зниження продукції В-лімфоцитів на тлі гіпотиреозу може спричинитися до депресії гуморальної ланки імунної системи у тварин з опіковою травмою рогівки.

Таблиця 1. Показники клітинної ланки імунітету у тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу, M±m

Група тварин/показник		CD4, %	CD8, %	CD4/CD8	CD22, %
Інтактні (n=10)		39,23±0,66	25,96±0,81	1,51±0,06	12,26±0,18
Гіпотиреоз (n=10)		30,82±0,76 p<0,001	22,85±0,85 p<0,001	1,35±0,04 p<0,05	9,78±0,26 p<0,001
Хімічний опік рогівки (n=10)	24 год.	49,56±0,52 p_1<0,001	1,74± 0,05 p_1<0,01	13,44±0,34 p_1<0,001	28,59±0,67 p_1<0,001
	7-а доба	51,63±0,98 p_1<0,001	1,89± 0,06 p_1<0,001	14,21±0,42 p_1<0,001	27,47±0,47 p_1<0,001
	14-а доба	47,73±1,09 p_1<0,001	1,64± 0,05 p_1>0,05	10,23±0,38 p_1<0,001	29,03±0,55 p_1<0,001
	21-а доба	37,64±0,76 p_1<0,001	1,49± 0,06 p_1>0,05	10,34±0,32 p_1<0,001	25,31±0,61 p_1<0,001
Хімічний опік рогівки + гіпотиреоз (n=10)	24 год	31,19±0,59 p_1<0,001 p_2<0,001	1,32±0,03 p_1<0,01 p_2<0,001	11,45±0,26 p_1<0,001 p_2<0,001	23,59±0,39 p_1<0,001 p_2<0,001
	7-а доба	28,82±0,53 p_1<0,001 p_2<0,001	1,25±0,02 p_1<0,001 p_2<0,001	9,76±0,26 p_1<0,001 p_2<0,001	22,91±0,34 p_1<0,001 p_2<0,001
	14-а доба	30,89±0,89 p_1<0,001 p_2<0,001	1,29±0,05 p_1<0,01 p_2<0,001	8,78±0,18 p_1<0,001 p_2<0,001	24,06±0,37 p_1<0,001 p_2<0,001
	21-а доба	30,61±0,57 p_1<0,001 p_2<0,001	1,32± 0,04 p_1<0,05 p_2<0,001	8,52±0,22 p_1<0,001 p_2<0,001	23,32±0,67 p_1<0,001 p_2<0,001

Примітки: тут і у таблиці 2

– p_1 – достовірність різниці відносно інтактних тварин;

– p_2 – достовірність різниці тварин з опіком рогівки на тлі гіпотиреозу відносно еутиреоїдних тварин у відповідні терміни спостереження.

Нами проведено також дослідження клітинної ланки імунітету у водянистій волозі передньої камери ока. Ми зафіксували такі тенденції (табл. 2). У тварин з гіпотиреозом на 7-му добу спостереження рівень CD-4 клітин склав лише 150 % від рівня інтактних тварин і був на 57 % меншим, ніж у еутиреоїдних тварин з опіковою травмою. До 21-ї доби показник був на 28 % вищим від норми і на 59 % нижчим від рівня еутиреоїдних тварин.

Показник CD-8 клітин у тварин, яким опікову травму моделювали на тлі гіпотиреозу, порівняно з еутиреоїдними тваринами, знижувався значно менше ніж CD-4, складаючи відповідно 83 і 89 % у відповідні терміни спостереження. Це призвело до значного зменшення співвідношення CD-4/CD-8. Імунорегуляторний індекс склав 88 % і 99 % від норми у відповідні терміни дослідження, що значно менше, ніж у еутиреоїдних тварин (115 % і 140 % відповідно).

Як відомо [16, 17], існує так званий «імунний привілей ока» – комплекс реґіонарних імунних клітинно-опосередкованих і гуморальних реакцій, спрямованих на запобігання розвитку запальних і дистрофічних процесів в оболонках і рідких середовищах ока. Цей синдром отримав назву «синдром імунного відхилення, асоційованого з передньою камерою ока – ACAID (anterior chamber associated immune deviatijn). У тканинах ока, на відміну від крові, має місце спрямована активація Т-кілерів за рахунок продукування TGF-β клітинами фібробластичного ряду, перш за все локалізованими у рогівці. За умов опікової травми причиною індукції цього синдрому є «оголення» антигенних детермінант тканини рогівки, що й сприяє надмірному продукуванню CD-8-клітин і зниженню регуляторного індексу.

Отже, у водянистій волозі передньої камери ока тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу

Таблиця 2. Показники клітинної ланки імунітету у внутрішньоочній рідині передньої камери ока тварин з хімічним опіком рогівки та на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу, M±m

Група тварин/показник		CD-4, %	CD-8, %	CD-4/CD-8
Інтактні (n=10)		25,14±0,24	32,80±0,22	0,765±0,007
Гіпотиреоз (n=10)		23,70±0,36 p<0,01	27,16±0,25 p<0,001	0,875±0,002 p<0,01
Хімічний опік рогівки (n=10)	7-а доба	59,23±0,30 p_1<0,001	67,34±0,21 p_1<0,001	0,880±0,005 p_1<0,01
	21-а доба	51,17±0,26 p_1<0,001	47,60±0,24 p_1<0,001	1,075±0,007 p_1<0,01
Хімічний опік рогівки + гіпотиреоз (n=10)	7-а доба	37,83±0,24 p_1<0,001 p_2<0,001	56,13±0,24 p_1<0,001 p_2<0,001	0,675±0,007 p_1<0,001 p_2<0,001
	21-а доба	32,26±0,16 p_1<0,001 p_2<0,001	42,53±0,22 p_1<0,001 p_2<0,001	0,761±0,007 p_1>0,05 p_2<0,001

виявляється більш суттєве зниження CD-4-лімфоцитів на тлі менш вираженого зниження CD-8-клітин. Це супроводжується значним зниженням імунорегуляторного індексу, що вказує на значні порушення імунного захисту і більш важкий перебіг патологічного процесу.

Висновок. Перебіг опікової травми рогівки на тлі гіпотиреозу супроводжується пригніченням Т-клітинної ланки імунної системи з порушенням співвідношення CD-4/CD-8 клітин і зниженням регуляторного індексу у крові і внутрішньоочній рідині передньої камери ока, а також зниженням продукції В-лімфоцитів у крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гундорова Р. А., Малаев А. А., Южаков А. М. Травмы глаза. – М., 1986. – 364 с.

2. Доклінічне вивчення тиростатичних та тироїд-стимулюючих засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. – Київ, 2001. – С. 409–420.

3. Каспарова Е. А. Лечение рецидивирующей эрозии роговицы / Е. А. Каспарова, Пур Акбариан Ниаз // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 2. – С.54–56.

4. Красновид Т. А., Тичина Н. П., Яни В. В., Наровченко Т.В. Об основных причинах удаления глазного яблока // Мат-ли II Міжнародної наук. конференції офтальмологів Причорномор'я. – Одеса, 2004. – С. 146–147.

5. Логай И. М., Сергиенко Н. М., Крыжановская Т. В. Актуальные вопросы профилактики инвалидности больных и инвалидов с патологией глаз в Украине и научное обоснование механизмов повышения ее эффективности // Мат-ли наукової конференції офтальмологів, присвяченої 125-річчю з дня народження В. П. Філатова. – 2000. – С. 438–440.

6. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.

7. Сравнительная оценка иммунологической реактивности при сочетанной травме глаза / Э. М. Касимов, И. А. Заргарли, И. К. Намазова, С. Р. Меджидова // Офтальмология. – 2011. – № 3 (7). – С. 50–55.

8. Camelo S. Anteriorchamber-associated immune deviation: are view of the anatomical evidence for theafferent arm of this unusual experimentalmodel of ocular immune responses / S. Camelo, J. Kezic, P. McMenamin // Clin. Exper. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 33(4). – P. 426–432.

9. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 177, №3. – P. 471–476.

10. Leonard R. Statistics on Vision Impairment: A Resource Manual. – New York: NY Lightouse International, 2000.

11. Analysis of corneal surface evolution after moderate alkaline burns by using impression cytology / J. S. Lypez-Garcna, L. Rivas, I. Garcna-Lozano, J. Murube // Cornea. – 2006. – Vol. 25(8). – P. 908–913.

12. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy / F. Marino, L. Guasti, M. Cosentino [et al.] // Life Sci. – 2006. – Vol. 78, №10. – P. 1071–1077.

13. Nash E. Patterns of emergency department visits for disorders of the eye and ocular adnexa / E. Nash, C. Margo // Arch. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 116. – P. 1222–1226.

14. Proteomics of the aqueous humor in healthy New Zealand rabbits / M. Stastna, A. Behrens, G. Noguera [et al.] // Proteomics. – 2007. – Vol. 7(23). – P. 4358–4375.

15. Smith D. The Epidemiology and Diagnosis of Penetrating Eye Injuries / D. Smith, W. Keith, L. Stack // Acad. Emerg. Med. – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 209–213.

16. Streilein J. Immune regulation and the eye: adangerous compromise. FASEB J. – 1987. – Vol. 1(3). – P. 199–208.

17. Wang Z. Relative quantitative analysis of corneal immunogenicity / Z. Wang, J. Ge, J. Xu // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. – 2002. – Vol. 38. – P. 535–538.

STATE OF THE IMMUNE SYSTEM CELLULAR LINK IN RABBITS WITH CHEMICAL BURNS OF THE CORNEA IN CASE OF MERKAZOLIL-INDUCED HYPOTHYROIDISM

©Z. L. Savchuk, I. M. Klishch, Y. I. Pistun

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The results of the study of cellular immunity in blood and aqueous humor of rabbits with chemical burns of the cornea, caused by the imposition of filter paper moistened with 1 N NaOH, in case of merkazolil-induced hypothyroidism had been analyzed in the article. It was found that in animals with chemical burns of the cornea in case of hypothyroidism, compared with eythyroid animals, a significant reduction in CD-4 lymphocyte, violation of the ratio of major lymphocytes subpopulations (CD-4 and CD-8), accompanied by a significant decrease in immunoregulatory index (CD-4/CD-8). More pronounced changes in the direction of decrease of B-cellular link of the immune system also were observed. It was concluded that cellular link failure of immune response reflects the intensification of the negative impact of burn injuries of the cornea and systematic violations of the immune system in case of associated deficiency of thyroid hormones.
KEY WORDS: chemical burn of the cornea, hypothyroidism, cellular immunity.

Отримано 06.01.2015

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*
УДК 616.12-004-02:616.152.21-06:612.015.32]-092.9

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ТКАНИНІ МІОКАРДА ЩУРІВ ІЗ РІЗНОЮ ІНДИВІДУАЛЬНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ ПРИ РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ

©Г. С. Сатурська

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

РЕЗЮМЕ. Використовуючи експериментальну модель дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу досліджено динаміку показників ліпопероксидації при розвитку кардіосклеротичного процесу у різні терміни спостереження у тварин із різною резистентністю до гіпоксії. Виділено основні етапи модельованої патології та проведено аналіз адекватності змін за досліджуваними показниками.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоксія, серце, ліпопероксидація, дифузний кардіосклероз.

Вступ. У кардіологічній галузі медицини регулярно проводяться широкомасштабні дослідження, реалізуються проекти, направлені на зменшення захворюваності та інвалідизації від патології серцево-судинної системи. Значні зусилля науковців направлені також на соціологічні дослідження з виявлення причин та факторів ризику серцевої патології [1]. Зокрема виявлено, що більш ніж 80 % смертей від серцево-судинних захворювань реєструють у низько- та середньорозвинених країнах. У високорозвинених країнах цей показник дещо зменшився завдяки потужним заходам первинної та вторинної профілактики серцевої патології [1]. Кардіосклеротичний процес представляє у цьому контексті значний інтерес для дослідників, оскільки з позицій профілактичної медицини запідозрити його слід якомога раніше. Ускладнює ситуацію той факт, що токсичні, ендокринно-обмінні, стресорні пошкодження міокарда здебільшого не мають в анамнезі гострого епізоду, а тому іноді залишаються непоміченими, недіагностованими, а отже – нелікованими. У результаті цього діагноз кардіосклерозу досить часто ставлять на пізніх стадіях розвитку серцевої недостатності. Відомо, що серцева недостатність значно погіршує якість життя хворих аж до важкої інвалідизації. Тому надзвичайно актуальним є спрямування зусиль науковців на дослідження етіології та патогенезу кардіосклерозуючих процесів. Дія гострого та хронічного стресу, що супроводжується гіперкатехоламінемією, порушення кальцієвого гомеостазу, активація процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) здатні викликати у тканині міокарда типовий ланцюжок патологічних змін, які неухильно ведуть до розвитку фіброзу міокарда [2–5]. Особливої уваги заслуговує вивчення процесів ПОЛ, активація яких є одним з найважливіших ініціюючих чинників розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу (ДІНКС). Дослідження вмісту гідропероксидів ліпідів у крові та гомогенатах досліджуваних тканин і органів має важливе діагностичне значення для оцінки активації ПОЛ, що супроводжується оксидативним стресом і спостерігається при розвитку ряду захворювань, зокрема, при ішемічній хворобі серця, при інфаркті міокарда [5]. ПОЛ є одним із провідних механізмів некротизування кардіоміоцитів адреналіном, тому активність даного процесу дозволяє оцінити інтенсивність руйнівних процесів у кардіоміоцитах на кожному етапі спостереження, що дуже важливо для оцінки передумов активності склеротичних змін у міокарді.

Наші попередні дослідження доводять, що виражений вплив на перебіг даного патологічного процесу мають індивідуальна реактивність та резистентність організму [6]. Значний інтерес для науковців в даному контексті представляє індивідуальна резистентність організму до гіпоксії, адже саме ішемічно-гіпоксійні впливи займають провідну ланку у патогенезі ДІНКС [6, 7].

Мета дослідження. Вивчення особливостей процесів ліпопероксидації на етапах розвитку дифузного ішемічно-некротичного інфаркту у тварин із різною стійкістю до гіпоксії.

Матеріал і методи дослідження. Досліди провели на 96 статевозрілих білих нелінійних щурах самцях масою 190–250 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на групи залежно від їх стійкості до гіпоксії [6]. Моделювання ДІНКС у тварин включало етапи некротичного пошкодження кардіоміоцитів за катехоламіновим та кальцієвим механізмами [7]. Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання під загальною анестезією за допомогою внутрішньоперитонеального введення тіопенталу натрію (50 мг/кг) [6].

Для кількісної оцінки активності процесів ПОЛ використовували визначення вмісту дієнових кон'югатів (ДК) та активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК–АП) у гомогенаті міокарда шлуночків. Вміст ДК визначали за методом, принцип якого ґрунтується на здатності до інтенсивного УФ-поглинання кон'югованих дієнових структур гідропероксидів ліпідів у діапазоні 232–234 нм. Визначення вмісту ТБК–АП проводили за методом, що

ґрунтується на їх здатності взаємодіяти в кислому середовищі з кислотою тіобарбітуровою [8, 9]. Дані показники визначали через 7, 14 та 30 діб після моделювання ДІНКС.

Усі експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводили з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в дослідних та інших наукових цілях. Статистична обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

Результати й обговорення. Визначення концентрації ДК і ТБК–АП у гомогенаті тканини міокарда щурів із різною уродженою стійкістю до гіпоксії показало, що вже на етапі раннього кардіосклеротичного процесу відбувалися виражені зміни у процесах ліпопероксидації. У групі тварин з низькою стійкістю до гіпоксії (табл. 1) на етапі спостереження 7 діб ДІНКС концентрація ДК була на 76,1 % більшою ($p<0,001$), ніж у відповідній групі контрольних тварин, на 14 діб – на 94,9 % більшою ($p<0,001$), а на 30 діб – у 3,3 раза ($p<0,001$) перевищувала контроль.

Таблиця 1. Вміст дієнових кон'югатів і активних продуктів тіобарбітурової кислоти у гомогенаті тканини міокарда щурів із різною вродженою стійкістю до гіпоксії при розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу (M±m)

Стійкість тварин до гіпоксії	Контрольні групи тварин	Термін розвитку ДІНКС		
		ДІНКС 7 діб (n=8)	ДІНКС 14 діб (n=8)	ДІНКС 30 діб (n=8)
ДК, ум.од./г				
Низькостійкі	1,168±0,016	2,068±0,015 p<0,001 p*<0,001	3,456±0,015 p<0,001 p*<0,001	3,842±0,019 p<0,001 p*<0,001
Середньостійкі	1,140±0,011	1,825±0,017 p<0,001	2,307±0,020 p<0,01	2,448±0,019 p<0,001
Високостійкі	1,124±0,010	1,428±0,017 p<0,001 p*<0,001	1,312±0,018 p<0,01 p*<0,001	1,342±0,013 p<0,001 p*<0,001
ТБК-АП, мкмоль/кг				
Низькостійкі	0,645±0,018	2,967±0,022 p<0,001 p*<0,001	3,226±0,023 p<0,001 p*<0,001	3,458±0,020 p<0,001 p*<0,001
Середньостійкі	0,632±0,014	2,232±0,015 p<0,001	2,307±0,018 p<0,001	2,432±0,018 p<0,001
Високостійкі	0,618±0,016	1,159±0,017 p<0,001 p*<0,001	1,143±0,014 p<0,001 p*<0,001	1,123±0,019 p<0,001 p*<0,001

Примітки. 1. ДІНКС – дифузний ішемічно-некротичний кардіосклероз; 2. p – достовірність відмінностей у різні терміни розвитку ДІНКС відносно відповідних контрольних груп. 3. p* – достовірність відмінностей стосовно групи тварин із середньою стійкістю до гіпоксії.

Зміни концентрації ДК у тварин із середньою стійкістю до гіпоксії були менш виражені і достовірно концентрація цього показника збільшилася через 7 діб з моменту моделювання патології на 59,6 % ($p<0,01$), в подальшому ці зміни посилювалися, і до 14 діб концентрація ДК була у 2,0 рази більшою ($p<0,001$) стосовно контролю, а на етапі спостереження 30 діб ДІНКС концентрація ДК була більшою у 2,1 раза ($p<0,001$), ніж у контрольних тварин із середньою стійкістю до гіпоксії.

У високостійких до гіпоксії тварин також спостерігалося збільшення показника концентрації ДК у гомогенаті тканини міокарда, проте ці зміни були менш інтенсивні. Через 7 діб з моменту моделювання патології концентрації ДК у даної групи тварин збільшилася лише на 26,8 % ($p<0,01$), в подальшому цей показник стабілізувався і навіть дещо знизився, адже на етапі спостереження 14 діб відмінність від контролю становила 17,0 % ($p<0,001$), а на 30 діб ДІНКС концентрація ДК була більшою на 19,6 % ($p<0,001$) стосовно відповідного показника контрольної групи тварин із високою стійкістю до гіпоксії.

Результати аналізу змін концентрації ДК у високостійких та низькостійких до гіпоксії тварин стосовно середньостійких до гіпоксії тварин у різні

терміни розвитку кардіосклеротичного процесу показали, що через 7 діб з моменту моделювання ДІНКС показник у низькостійких до гіпоксії тварин був більшим на 13,2 % (p<0,001), через 14 діб – на 50,0 % (p<0,001), а через 30 діб ДІНКС – на 57,4 % (p<0,001) меншим, ніж у середньостійких до гіпоксії тварин у вказані терміни спостереження. Високостійкі до гіпоксії тварини на етапі 7 діб ДІНКС відрізнялися достовірно меншою активністю ліпопероксидації за досліджуваним показником від середньостійких тварин і концентрація ДК у них була меншою на 22,0 % (p<0,001), на етапах спостереження 14 і 30 діб ДІНКС – відповідно на 43,0 % (p<0,001) і 45,1 % (p<0,001) меншою від аналогічного показника середньостійких до гіпоксії тварин.

Визначення концентрації ТБК–АП у гомогенаті тканини міокарда щурів із різною вродженою стійкістю до гіпоксії при розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу підтвердило наявність високої активності щодо утворення в міокарді продуктів гідропероксидів ліпідів. У групі тварин з низькою стійкістю до гіпоксії на етапі спостереження 7 діб ДІНКС концентрація ТБК–АП була у 4,6 раз більшою (p<0,001), ніж у відповідній групі контрольних тварин. До наступних етапів спостереження – 14 і 30 діб ДІНКС, цей показник продовжував наростати. До етапу спостереження 14 діб ДІНКС концентрація ТБК–АП збільшилася у 5,0 раз (p<0,001), а до етапу спостереження 30 діб ДІНКС – у 5,4 раза (p<0,001) стосовно показника контрольної групи.

Концентрація ТБК-АП у тварин із середньою стійкістю до гіпоксії була більшою, ніж у контрольній групі, у 3,5 раза (p<0,001) на етапі спостереження 7 діб ДІНКС, у 3,7 раза (p<0,001) на етапі спостереження 17 діб ДІНКС, у 3,8 раза (p<0,001) на етапі спостереження 30 діб розвитку ДІНКС.

У високостійких до гіпоксії тварин також спостерігалося збільшення показника концентрації ТБК–АП у гомогенаті тканини міокарда, проте ці зміни були менш інтенсивні у порівнянні з низько- та середньостійкими до гіпоксії тваринами. Через 7 діб з моменту моделювання патології концентрації ТБК–АП у даної групи тварин збільшилася на 87,5 % (p<0,001), в подальшому не збільшувалася, і до 14 діб відмінність від контролю становила 85,0 % (p<0,001), а на етапі спостереження 30 діб ДІНКС концентрація ДК була більшою на 81,7 % (p<0,001) стосовно відповідного показника контрольної групи тварин із високою стійкістю до гіпоксії.

Результати аналізу змін концентрації ТБК–АП у високостійких та низькостійких до гіпоксії тварин стосовно середньостійких до гіпоксії тварин у різні терміни розвитку кардіосклеротичного процесу показали, що через 7 діб з моменту моделювання ДІНКС показник у низькостійких до гіпоксії тварин був більшим на 33,0 % (p<0,001), через 14 діб – на 39,8 % (p<0,001), а через 30 діб – на 42,2 % (p<0,001) більшим, ніж у середньостійких до гіпоксії тварин у вказані терміни спостереження. Високостійкі до гіпоксії тварини достовірно відрізнялися за досліджуваним показником від середньостійких тварин і концентрація ТБК–АП у них була меншою на 48,1 % (p<0,001), через 14 діб – на 50,5 % (p<0,001), а через 30 діб – на 53,8 % (p<0,001) більшим, ніж у середньостійких до гіпоксії тварин у вказані терміни спостереження.

Таку динаміку показників ПОЛ можна пояснити тим, що катехоламіни у великій концентрації безпосередньо, через аденілциклазу і кальмодулін, та через інші регуляторні системи активують основні процеси поновлення ліпідного бішару мембран, тобто збільшують активність фосфоліпаз, ліпаз пероксидного окиснення ліпідів. При тяжких та тривалих стресорних впливах ці фактори призводять не просто до пришвидшеного поновлення, а до реалізації так званої «ліпідної тріади» пошкодження біомембран. Тріада складається з активації фосфоліпаз і ліпаз, активації ПОЛ і детергентної дії лізофосфатидів та надлишку жирних кислот. Руйнівна дія детергентів полягає в тому, що вони здатні порушувати будову ліпідного бішару мембран, чим відкривають доступ вільних радикалів до ненасичених жирних кислот, звичайно прихованих у гідрофобному шарі. Це призводить до глибоких зрушень в ліпідному оточенні мембранозв'язаних клітинних білків, а саме: ферментів, рецепторів та каналів іонної проникності. Активність цих життєво важливих білків знижується. У міокарді тварин, які перенесли стрес, це відображається у зниженні активності іонів Na,K-АТФази, Ca-АТФази і виникненні надлишку іонів Ca^{2+}, а отже, і кальмодуліну [10].

Внаслідок такої фіксації первинного адренергічного ефекту реалізуються різноманітні пошкодження, спричинені надлишком іонів Ca^{2+}: знижується вміст глікогену, ресинтез якого є порушеним, а також ефективність окиснювального фосфорилювання у збагачених іонами Ca^{2+} мітохондріях, порушується виведення іонів Ca^{2+} з міофібрил. Внаслідок цього виникає своєрідний феномен – постстресорна ригідність міокарда, знижується резистентність серця до гіпоксії. Вільнорадикальні продукти ПОЛ можуть спричиняти пошкодження також і ДНК клітинних ядер, запускаючи при цьому нуклеїнові механізми пошкодження клітин. Деякі дослідники накопичення продуктів ПОЛ вважають маркером ступеня пошкодження міокарда [11].

Існує ще механізм прямого кардіотоксичного впливу адреналіну, що зумовлений особливостями його метаболічних перетворень. У результаті окиснення надлишку адреналіну в адренохром утворюється семіхінон адреналіну, який може «скидати» електрон на кисень і сприяти накопиченню супероксидрадикалу [12]. Одним із небезпечних наслід-

ків руйнації мітохондрії є не тільки вихід ферментів, а й втрата електронів із утворенням великої кількості активних форм кисню та азоту і розвитку оксидативного стресу [5]. Ці процеси залежать від генетично запрограмованих механізмів, що й пояснює різну динаміку продуктів ПОЛ у ході експерименту на тваринах з різною стійкістю до гіпоксії.

Висновки. 1. Ступінь активації ліпопероксидації при моделюванні кардіосклеротичного процесу залежить від індивідуально-типологічних властивостей організму, зокрема від стійкості до гіпоксії. У тварин із високою стійкістю до гіпоксії підвищення рівня дієнових кон'югатів було менш інтенсивним, ніж у середньо- та низькостійких тварин. У низькостійких до гіпоксії тварин даний показник при розвитку патології був максимальним.

2. До 30 доби експерименту настає максимальне наростання концентрації продуктів ліпопероксидації і ця закономірність найбільш виражена у низькостійких до гіпоксії тварин, що прямо вказує на більшу активність мембраноруйнівних процесів та опосередковано свідчить про знижені адаптаційно-компенсаторні можливості функціонування системи антиоксидантного захисту.

3. Експериментальне дослідження дозволяє зробити висновок про етапність процесу кардіосклерозування: з 7 до 14 діб – ранній період, з 14 до 30 діб – пізній період фіброзу міокарда. Етап спостереження до 7 діб дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу можна вважати періодом ініціації кардіосклеротичних змін.

Перспективи подальших досліджень. В організмі існує система, що здатна протидіяти процесам ПОЛ, запобігаючи їх надмірній активації та забезпечувати рівновагу про- та антиоксидантних реакцій. Тому в подальшому доцільно вивчати особливості функціонування антиоксидантної системи при моделюванні ДІНКС залежно від резистентності тварин до гіпоксії. Важливою патогенетичною ланкою в ініціації окисного стресу також є TNF-α, який через активацію фосфоліпази A_2 здатний стимулювати утворення ейкозаноїдів, які інгібують фермент, метаболізуючий супероксид-аніон – мітохондріальну MnSOD, що зумовлює накопичення супероксид-аніонів і пошкодження мітохондріальної мембрани. Тому доцільно експериментально дослідити роль фактора некрозу пухлин-альфа у патогенезі ДІНКС у тварин залежно від їх стійкості до гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries / S. Yusuf, S. Rangarajan, K. Teo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 1. – P. 818–827.

2. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease / D. Fan, A. Takawale, J. Lee [et al.] // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 15.

3. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol / M. Aubin, C. Lajoie, R. Clement [et al.] // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2008. – Vol. 325, №. 3. – P. 961–968.

4. Krenning G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis / G. Krenning , E. M. Zeisberg, R. Kalluri // J. Cell Physiol. – 2010. – Vol. 225, №. 3. – P. 631– 637.

5. Preventive effects of nutritional doses of polyphenolic molecules on cardiac fibrosis associated with metabolic syndrome: involvement of osteopontin and oxidative stress / T. Sutra, C. Oiry, J. Azay-Milhau [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry – 2008. – Vol. 56, №. 24. – P. 11683–11687.

6. Сатурська Г. С. Особливості метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі у щурів із різною стійкістю до гіпоксії / Г. С. Сатурська, Ю. І. Бондаренко // Вісник ВНМУ. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 425–429.

7. Пат. 66297 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / Хара М. Р., Боднар Я. Я., Сатурська Г. С., Пелих В. Є.; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. університет ім. І. Я. Горбачевського. – № u 2011 08088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.

8. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

9. Методы клинических лабораторных исследований / Под ред. проф. В. С. Камышникова. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 750 с.

10. Type 5 adenylyl cyclase distruption alters not only sympathetic but also parasympathethic and calcium-mediated cardiac regulation / S. Okumura, J. Kawabe, A. Yatani [et al.] // Circ. Res. – 2003. – Vol. 93, № 4. – P. 364–371.

11. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48–61.

12. Коробко Д. Б. Вивчення антирадикальної та мітопротективної дії ряду оригінальних 7-арилалкіл-8-гідразинопохідних 1,3-диметилксантину / Д. Б. Коробко // Здобутки клін. та експер. мед. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 51–55.

CHANGE OF PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION IN MYOCARDIAL TISSUE OF RATS WITH DIFFERENT INDIVIDUAL RESISTANCE TO HYPOXIA DURING THE DEVELOPMENT OF DIFFUSE ISCHEMIC-NECROTIC CARDIOSCLEROSIS

©H. S. Saturska

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Using the experimental model of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis, the dynamics of parameters of lipid peroxidation in the development of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis were studied in different periods of observation at animals with different resistance to hypoxia. The main stages of modeled pathology were studied. The analysis the adequacy of changes in the studied parameters was done.

KEY WORDS: hypoxia, heart, lipid peroxidation, diffuse cardiosclerosis.

Отримано 28.10.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження****, погляд на проблему*

УДК 611.813.1-092-02:616.98-008.6]-092.9

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕНДОТОКСИКОЗІ

©І. О. Сорока, К. С. Волков, Н. Є. Лісничук

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

РЕЗЮМЕ. В умовах експериментально змодельованого хронічного ендотоксикозу досліджено структурно-функціональні особливості ремоделювання кори головного мозку. Встановлено, що за змодельованих патологічних умов розвивається нейротоксичне ураження кори головного мозку, що характеризується поліморфними змінами нейроцитів у пірамідальному та гангліонарному шарах кори. Відмічено явища тигролізу і гіперхроматозу, що призводить до утворення гіпохромних та гіперхромних нервових клітин. Вогнищево тигроліз має тотальний характер. Субмікроскопічно в нейроцитах встановлені значні деструктивні зміни ядер і органел, що негативно впливає на їх морфофункціональний стан.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальний ендотоксикоз, кора головного мозку.

Вступ. Ендотоксикоз – складний багатофакторний аутокаталітичний процес, який з часом набуває універсального характеру і залежить від механізмів, які його запустили. Пошкоджувальними агентами в основному стають незбалансовано діючі біологічно активні речовини, що набувають властивостей едогенних токсичних субстанцій. Ці пошкодження, в свою чергу, істотно модифікують структурно-функціональний стан клітинних і субклітинних мембран, викликаючи другу хвилю інтоксикації, завершуючи «порочне коло» даного критичного стану [1, 2, 3]. Тяжкість хронічної ендогенної інтоксикації є непрямим критерієм тяжкості загального стану хворого і часто визначає летальність [4, 5, 6].

Різкі некомпенсовані зміни гомеостазу в умовах хронічного ендотоксикозу (ХЕТ) суттєво впливають на функціонування центральної нервової системи (ЦНС). Комплекс структурно-функціональних порушень більшості органів та систем, індукованих токсичним агентом, імунологічні, біохімічні та судинні розлади призводять також до порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра та викликають дифузні й місцеві зміни центральної нервової системи. Розлади в організмі, що виявляються при токсичній енцефалопатії, обумовлені, головним чином, токсичним та гіпоксичним набряком головного мозку з гемодинамічними та ліквородинамічними змінами. В механізмі порушень мікроциркуляції при ураженні мозку мають значення набряк ендотелію судин, зміни реології крові, утворення конгломератів еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів, що дозволяє говорити про роль ДВЗ-синдрому в патогенезі психоневрологічних розладів при ендотоксикозі [7].

Встановлено, що для елементів нервової системи при ХЕТ характерна мозаїчність ураження. Ступінь пошкодження і вираженість реакцій на нього зі сторони нервової тканини залежать від характеру гліального оточення нейрона, васкуляризації та функціонального навантаження [8, 9].

Отримані репрезентативні морфологічні результати дослідження головного мозку при зазначеній патології не завжди є переконливими і багато аспектів цієї проблеми не отримали кінцевого вирішення. Зазначене спонукало з'ясувати структурно-функціональні особливості ремоделювання кори головного мозку при хронічній ендогенній інтоксикації в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. Робота мала експериментальний характер, виконана з використанням 40 лабораторних білих щурів. Протокол експериментів в розділах вибору, утримання тварин, моделювання патологічних процесів і виведення їх з досліду складений відповідно до принципів біоетики, правил лабораторної практики (GLP), а також відповідає етичним нормам, що викладені в положеннях «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей», а також згідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [10].

Моделювання нейротоксичності внаслідок хронічної ендотоксемії здійснювали введенням тетрахлорметану (ТХМ) і бактерійного ліпополісахариду (ЛПС) за схемою В. В. Новочадова та співавт. (2005) [11].

Шурів виводили з експерименту на 30 добу, не раніше ніж через 48 год після останньої маніпуляції. Для мікроскопічних досліджень забирали шматочки з соматосенсорної зони кори головного мозку (поля 1–2) парієтальної ділянки, фіксували в спирті та заливали у парафінові блоки. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном-еозином та толуїдиновим синім за методом Ніссля. Мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEOSKAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera.

Для електронномікроскопічних досліджень маленькі шматочки кори головного мозку фіксували у 1 % розчині чотириокису осмію на фосфатному

буфері Міллоніга протягом двох годин при температурі 4 °С. Постфіксацію матеріалу здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, потім зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації та заливали в суміш епону з аралдитом згідно з загальноприйнятою схемою. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП–7, контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса [12], вивчали та фотографували в електронному мікроскопі ПЕМ 125 К.

Результати й обговорення. Проведені мікроскопічні дослідження встановили, що в пірамідальному та гангліонарному шарах кори півкуль великого мозку при хронічній ендотоксемії наявні значні зміни нейроцитів, які характеризуються поліморфізмом. Частина нервових клітин гіпохромні, мають низьку базофілію нейроплазми внаслідок явища тигролізу, який у частині клітин має тотальний характер. У таких нейроцитах ядра мають округло-овальну форму, світлу каріоплазму і невеликі базофільні ядерця (рис. 1).

В корі спостерігаються також «темні» та «інтенсивно темні» нейроцити, що є аналогом гіперхромних та пікноморфних клітин. Такі клітини мають зменшені тіла, стоншані відростки, базофільну нейроплазму і каріоплазму. Невеликі за площею ядра нечітко контуровані, їх каріолема нерівна внаслідок інвагінацій (рис. 2).

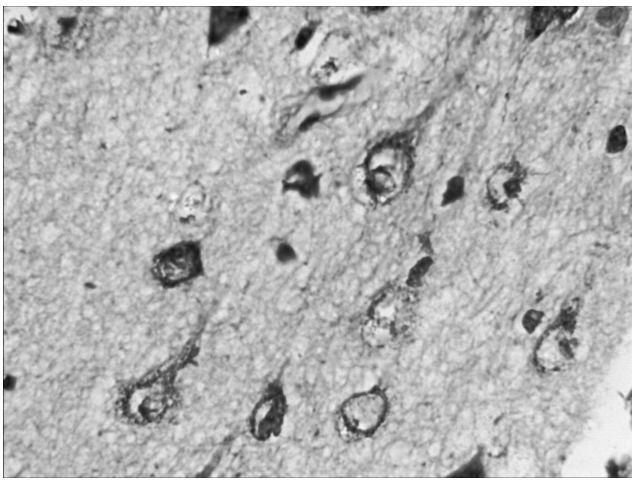


Рис. 1. Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини при експериментальному хронічному ендотоксикозі. Гіпохромні нейроцити. Забарвлення за Нісслем. × 600

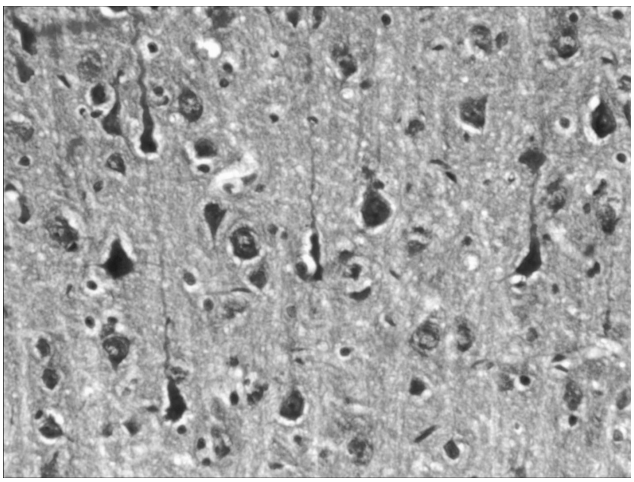


Рис. 2. Мікроскопічний стан кори півкуль великого мозку тварини при експериментальному хронічному ендотоксикозі. Гіперхромні нейроцити. Забарвлення за Нісслем. × 400

Електронномікроскопічні дослідження пірамідального та гангліонарного шарів кори півкуль великого мозку також виявили значні зміни нейроцитів і поліморфізм їх ультраструктурного стану.

В «світлих» нервових клітинах у перикаріонах наявні розширені, частково фрагментовані канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, на поверхні їх мембран мало рибосом, у нейроплазмі невеликій вміст полісом. Наявні гіпертрофія більшості мітохондрій, у їх електронно прозорому матриксі значно пошкоджені кристи. Виявляються також невеликі мітохондрії з електронно щільним матриксом, тому кристи в них погано контуруються. Ядра таких нейроцитів округло-овальної форми, зі світлою каріоплазмою і невеликими осміофільними ядерцями. Наявне збільшення перинуклеарного простору за рахунок відходження зовнішньої ядерної мембрани, а ядерних пор небагато. У нейроплазмі спостерігаються первинні та вторинні лізосоми (рис. 3).

Субмікроскопічно в корі великого мозку також спостерігаються «темні» та «інтенсивно темні» нейроцити, що є аналогом гіперхромних та пікноморфних клітин на мікроскопічних препаратах. Такі клітини мають зменшені тіла, стоншені відростки, електроннощільну нейроплазму і каріоплазму. Невеликі за площею ядра оточені нерівною каріолемою, що утворює інвагінації, часто глибокі. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі нерівномірно потовщені, частково фрагментовані, утворюють світлі порожнини неправильної форми.

Частина мітохондрій з локально просвітленим матриксом, інші невеликі, з електроннощільним матриксом, тому кристи в них погано контуруються. У нейроплазмі наявні вторинні лізосоми та ліпофусцинові включення (рис. 4).

Висновки. Проведені гістологічні та електронномікроскопічні дослідження встановили, що при експериментальному хронічному ендотоксикозі, індукованому CCl_4 та бактерійним LPS, відбуваються суттєві зміни нейроцитів кори півкуль великого мозку. Відбуваються тигроліз і гіперхроматоз, що призводять до утворення гіпохромних та гіперхромних нервових клітин. Субмікроскопічно в

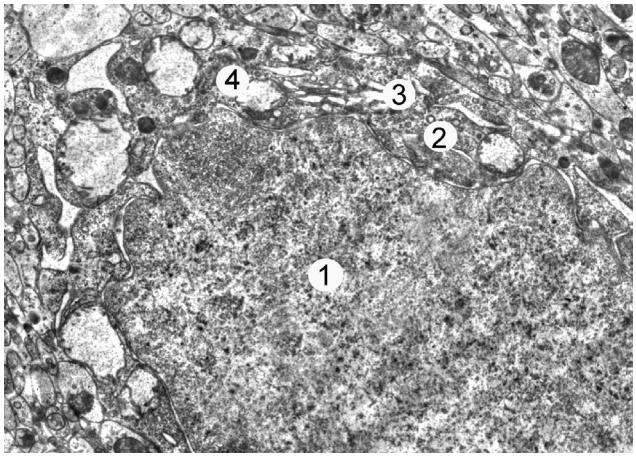


Рис. 3. Ультраструктурний стан нейроцита кори великого мозку тварини при хронічному ендотоксикозі. Фрагмент ядра (1), нейроплазма (2), канальці гранулярної ендоплазматичної сітки (3), мітохондрія (4). × 21 000

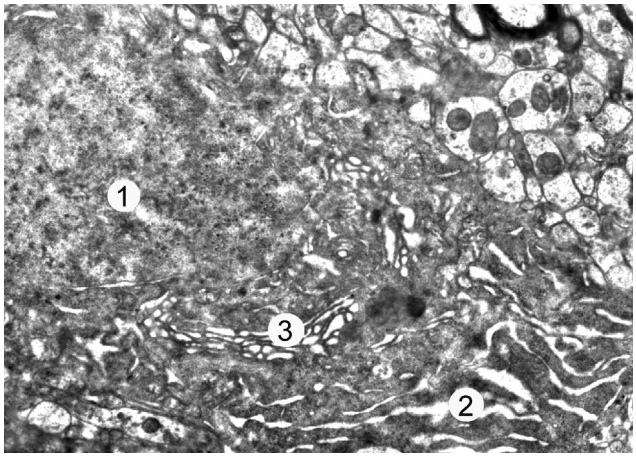


Рис. 4. Субмікроскопічні зміни нейроцита кори великого мозку тварини при хронічному ендотоксикозі. Ядро (1) з осміофільною каріоплазмою, канальці гранулярної ендоплазматичної сітки (2), комплекс Гольджі (3). × 15 000

нейроцитах встановлені значні деструктивні зміни ядер і органел, що негативно впливає на їх морфофункціональний стан.

Перспективи подальшого розвитку у даному напрямку. Проведені експериментальні дослідження підтверджують доцільність подальшого вивчення особливостей ремоделювання структур кори головного мозку при хронічному ендотоксикозі та розкриття особливостей регенераторних процесів у даному відділі ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вариабельность повреждений нейронов и соотношение активностей изоформ нитроксидсинтазы при ишемии – реперфузии головного мозга у крыс / В. И. Петров, В. Б. Писарев, Э. А Пономарев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – № 11. – С. 495–499.

2. Смолякова Р. М. Биохимические механизмы нарушений регуляции гомеостаза у онкологических больных при эндотоксемии : автореферат дисс. ... д-ра биол. наук. – Москва, 2005 г.

3. Филатов В. В. Патологическая анатомия, патогенез и морфогенез повреждений головного мозга при остром распространенном перитоните: автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2006.

4. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

5. Интегральные гематологические показатели лейкоцитарной формулы как критерий оценки тяжести течения ожоговой болезни, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / В. К. Гринь, Э. Я. Фисталь, И. И. Сперанский [и др.] // Материалы науч.-практ. конференции «Сепсис: проблемы диагностики, терапиии и профилактики», 29–30 марта 2006 г. – Харьков, 2006. – С. 77–78.

6. Писарев В. Б. Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога / В. Б. Писарев, Н. В. Богомолова, В. В. Новочадов. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2008. – 320 с.

7. Мартынов А. И. Эндоинтоксикация – взгляд клинициста / А. И. Мартынов, И. А. Макарова, А. А. Фищенко // Лечебное дело. – 2006. – № 3. – С. 19–28.

8. A single intraperitoneal injection of endotoxin in rats induces long-lasting modifications in behavior and brain protein levels of TNF-α and IL-18 / Paolo Bossu, Debora Cutuli, Illaria Palladino [et al.] // Journal of Neuroinflammation. – 2012. – Vol. 9 (101). – P. 12.

9. Нейроморфология эндотоксикоза / В. Б. Писарев // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. – 2005. – № 1. – С. 41.

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

11. Новочадов В. В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология / В. В. Новочадов, В. Б. Писарев – Волгоград : Изд-во ВолГМУ. – 2005. – 210 с.

12. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова – М. : Медицина, 1996. – 362 с.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE CEREBRAL CORTEX IN CHRONIC ENDOTOXEMIA

©I. O. Soroka, K. S. Volkov, N. Ye. Lisnychuk

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Under the condition of experimentally simulated chronic endotoxemia the structural and functional features of cortex remodeling were investigated. It was found that the simulated pathological conditions cause to neurotoxic lesions of the cerebral cortex, characterized by polymorphic changes in neurocytes of its pyramidal and ganglionic layers. Neuronal tigrolysis and hyperchromatosis effects leading to the formation of hypochromic and hyperchromic neurons were observed. Total neuronal tigrolysis was marked. Submicroscopically significant destructive changes of neuronal nuclei and organelles, which negatively affect on their morphofunctional state were evident.

KEY WORDS: experimental endotoxemia, cerebral cortex.

Отримано 22.05.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження****, погляд на проблему*

УДК 612.398.192+616.831-005

АКТИВНІСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ ПРИ РІЗНИХ ПІДТИПАХ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

©Н. Р. Сохор

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. У 86 хворих у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту (ІІ) проведено визначення активності загальної СОД, внутрішньоклітинної (Cu,Zn-СОД), мітохондріальної (Mn-СОД) та лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК+-клітин). При всіх підтипах ІІ на 1-шу добу виявлено зниження активності СОД та зростання кількості АФК+-клітин у порівнянні з КГ. Активність СОД та вміст АФК+-клітин залежать від типу ІІ. Достовірно вищі значення СОД загальної та Mn-СОД виявлено при гемодинамічному ІІ (ГДІ) та кардіоемболічному ІІ (КЕІ), Cu,Zn-СОД – при лакунарному ІІ (ЛІІ), АФК+-клітин – при КЕІ. На 7-му добу спостерігалося достовірне зниження активності загальної СОД при всіх підтипах ІІ. Cu,Zn-СОД достовірно знижувалася при ЛІ та атеротромботичому ІІ та зростала при ГДІ. Активність Mn-СОД достовірно знижувалася при КЕІ та ГДІ. Вміст АФК+-клітин зменшувався при КЕІ та зростав при ГДІ та ЛІ. У гострому періоді ГДІ та КЕІ знешкодження внутрішньоклітинних АФК відбувається переважно за рахунок активності Mn-СОД, при ЛІ – Cu,Zn-СОД.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий період ішемічного інсульту, супероксиддисмутаза, реактивні форми кисню.

Вступ. Окислювальний стрес – це порушення окиснювально-антиоксидантної рівноваги, що призводить до потенційного пошкодження клітин. Оскільки мозок споживає близько 20 % від загального обсягу кисню в організмі, нервові клітини більш уразливі, ніж інші клітини до окисного пошкодження, хоча його маса становить менше 2 % від загальної маси тіла [10]. Експериментальні дослідження інсульту підтвердили, що оксидативний стрес відіграє важливу роль у пошкодженні головного мозку після ІІ [11]. Одним з головних джерел окисного стресу є вільні радикали: супероксид-аніон ($O2^{\bullet-}$), гідроксильний радикал ($HO^{\bullet}$), ліпідні радикали (POO) і деякі види реактивного азоту (RNS), такі як оксид азоту (NO) [4]. Фабриками для утворення вільних радикалів є лейкоцити, оскільки вони володіють багатокомпонентною супероксид-генеруючою системою, NADPH оксидазами та містять мієлопероксидазу, яка генерує високо реактивну хлорнуватисту кислоту. Вплив лейкоцитів на патогенез ішемії головного мозку включає ініціювання тромбозу, зменшення церебральної перфузії через оклюзію і пошкодження ГЕБ [17].

Важливу роль у механізмах антиоксидатного захисту відіграє супероксиддисмутаза (СОД), два її головні типи: СОД1 (Cu,Zn-СОД) та (Mn-СОД2). Cu,Zn-СОД є переважаючою ізоформою в кровоносних судинах, тому що на її частку припадає від 50 до 80 % загального обсягу активності СОД [6, 14]. Екпериментальні дослідження показують, що дефіцит Cu,Zn-СОД збільшує вміст супероксиду впродовж всієї стінки судини, погіршує ендотелійзалежну релаксацію і сигналізацію оксиду азоту (NO) в сонній артерії та мозкових мікросудинах. Cu,Zn-СОД відіграє важливу роль в регулюванні росту судин головного мозку та пригнічує судинну гіпертрофію й ендотеліальну дисфункцію [3].

Mn-СОД є ендогенним мітохондріальним окисно-відновним ферментом, що знижує рівень супероксиду – попередника АФК. Вона є одним з найбільш значущих ферментів в ЦНС і одним з найбільших механізмів, через які клітини взаємодіють з пошкодженням при дії АФК під час ІІ. Висока активність запобігає апоптозу нервових клітин і зменшує ішемічне пошкодження мозку за рахунок підтримки мітохондріальної функції [12]. Вміст Mn-СОД у кровоносних судинах є відносно невеликим [14]. Проте ця ізоформа СОД може відігравати важливу роль при порушенні мозкового кровообігу, оскільки саме ендотелій переважно виробляє Mn-СОД завдяки наявності у ньому більшої кількості мітохондрій, ніж в інших клітинах [5].

В попередніх дослідженнях були знайдені великі відмінності у рівнях екстрацелюлярної СОД у пацієнтів з ІІ [2, 7]. Не було виявлено відмінностей в рівнях екстрацелюлярної СОД у хворих з різними підтипами ІІ. Вважається, що попередні пояснення суперечливих висновків про активність СОД можуть відображати переважаючу роль внутрішньоклітинної СОД у знешкодженні вільних радикалів при ІІ [18].

Мета роботи: вивчити активність внутрішньоклітинної і мітохондріальної СОД та вміст АФК у гострому періоді різних підтипів ІІ.

Матеріали і методи дослідження. Нами обстежено 86 хворих з різними підтипами ІІ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Гемодинамічний ішемічний інсульт (ГДІ) діагностовано у 24 (27,9 %) обстежуваних пацієнтів, атеротромботичний (АТІ) – у 19 (22,1 %), кардіоемболічний (КЕІ) – у 23 (26,4 %) та лакунарний (ЛІІ) – у 20 (22,2 %) хворих. Частка чоловіків становила 55,8 %, жінок – 44,2 %. Вік хворих склав від 45 до 76 років (в

середньому (59,4 ± 3,7) р.). Хворі були поділені на 2 вікові групи: I – 41 (47,7 %) пацієнт віком від 45 до 60 р., II – 45 (52,3 %) хворих, старше 60 р. Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS на 1-шу та 7-му добу інсульту. Легкий II діагностовано у 25 (29,1 %), середньотяжкий – у 37 (45,2 %), тяжкий – у 24 (27,9 %) хворих.

Для вимірювання рівня АФК у лейкоцитах крові використовували дихлорфлуоресцеїну діацетат (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», USA) за допомогою проточної цитофлуориметрії Epics XL (Beckman Coulter, США) [1]. Значення досліджуваного параметра виражали у відсотках (кількість лейкоцитів з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК (АФК$^+$-клітини) до кількості клітин з нормальним вмістом АФК). Активність СОД вимірювали за зниженням швидкості відновлення нітротетразолію синього в присутності феназинметасульфату і НАДН (Beauchamp C., Fridovich I., 1971) і виражали в умовних одиницях (у.о.). Контрольну групу (КГ) склали 34 хворих, репрезентативних за віком і статтю по відношенню до хворих з II.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу SPSS Statistica 21. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t) та коефіцєнта кореляції Пірсона (r).

Результати й обговорення. Встановлено, що на 1-шу добу II достовірно ($p<0,05$) знижується активність загальної СОД, порівняно з показниками КГ. Так, у хворих з II активність СОД загальної склала (5,97±1,08), Cu,Zn-СОД – (2,25±0,35) та Mn-СОД – (3,70±0,32) у.о. мг$^{-1}$ білка; у КГ – (10,74±0,86) у.о, (5,25±0,29) у.о та (5,61±0,74) у.о. відповідно. Вміст АФК$^+$-клітин у КГ становив (12,1±2,04) %. У хворих з II кількість лейкоцитів з підвищеним вмістом АФК була достовірно ($p<0,05$) вищою, ніж у КГ, і склала (30,57±2,04).

Активність СОД та вміст АФК$^+$-лейкоцитів при різних підтипах II на 1-шу добу інсульту наведена у таблиці 1.

Таблиця 1. Активність СОД та вміст АФК$^+$-лейкоцитів залежно від підтипу II на 1-шу добу (M±m)

Тип II	Показник			
	СОД загальна, у.о. мг$^{-1}$ білка	Cu,Zn-СОД, у.о. мг$^{-1}$ білка	Mn-СОД, у.о. мг$^{-1}$ білка	АФК$^+$-клітини, %
КЕІ	5,16±0,22	1,63±0,18	3,55±0,33	39,51±3,23
ГДІ	7,12±0,44	1,87±0,34	5,12±0,12	25,60±2,95
АТІ	4,42±0,32	2,76±0,29	1,82±0,21	28,00±3,08
ЛІІ	6,58±0,53	5,59±0,40	1,00±0,12	25,87±2,66

Встановлено, що активність загальної СОД при всіх підтипах II у 1-шу добу була достовірно ($p<0,05$) нижчою, ніж у КГ. Активність Cu,Zn-СОД достовірно ($p<0,05$) знижувалася при КЕІ, ГДІ та АТІ, порівняно з КГ, і достовірно не відрізнялася у пацієнтів з ЛІІ. Активність мітохондріальної СОД була достовірно ($p<0,05$) нижчою при ЛІІ, АТІ та КЕІ по відношенню до показників КГ.

Виявлено, що достовірно ($p<0,05$) нижча активність СОД загальної спостерігалася у хворих з АТІ та КЕІ по відношенню до пацієнтів з іншими підтипами II. Найнижча активність СОД загальної у гострому періоді виявлена при АТІ. Тобто, СОД-залежна АОСЗ в найбільшій мірі страждає при атеросклеротичному ураженні судин. Таке ж суттєве зниження загальної активності СОД спостерігалося у хворих з КЕІ на фоні фібриляції передсердь. У пацієнтів з ЛІІ та ГДІ, де основною причиною є гіпертонічна хвороба, активність СОД загальної була достовірно вищою, ніж при КЕІ та АТІ. Отримані дані щодо активності СОД при ЛІІ та АТІ збігаються з результатами інших авторів, які вказують, що рівні загальної СОД в сироватці крові у більшій мірі знижуються у пацієнтів з II у великих судинах (АТІ), ніж при інфарктах у дрібних судинах (ЛІІ) [16].

Проте інша залежність відмічалася при вивченні активності Cu,Zn-СОД та Mn-СОД у пацієнтів з різними патогенетичними підтипами мозкового інфаркту.

Достовірно ($p<0,05$) вища, ніж при інших підтипах, активність Cu,Zn-СОД виявлена у хворих з ЛІІ. При КЕІ та ГДІ активність Cu,Zn-СОД достовірно не відрізнялася. При АТІ активність внутрішньоклітинної Cu,Zn-СОД, хоча була нижчою, ніж при ЛІІ, достовірно перевищувала значення хворих з КЕІ та ГДІ. Тобто, Cu,Zn-СОД, яка відповідає за ремоделювання та ріст судин, в найменшій мірі реагує при мікросудинному інсульті. Можливо, це пов'язано з невеликими розмірами інфаркту та меншою тяжкістю ЛІІ.

Найвища активність Mn-СОД виявлена у хворих з ГДІ та КЕІ, що може бути компенсаторною відповіддю на підвищене вивільнення вільних радикалів при ішемії. Найнижча активність мітохондріальної СОД спостерігалася у пацієнтів з ЛІІ та АТІ, що свідчить про недостатній синтез Mn-СОД мітохондріями в умовах ішемічно-гіпоксійного пошкодження. Ряд досліджень вказує на те, що Mn-СОД захищає судинну мітохондріальну ДНК від ушкоджень і запобігає розвитку атеросклерозу в

аорті [8]. Крім того, відомо, що саме ендотелій виробляє високий рівень Mn-СОД і різко знижена її активність може свідчити про загибель ендотеліоцитів та виражену ендотеліальну дисфункцію у хворих з ЛІ та АТІ. Отримані нами дані вказують, що при ЛІ, незважаючи на невеликі розміри інсульту, має місце різке зниження мітохондріальної Mn-СОД при достатньо високій активності Cu,Zn-СОД. Такі зміни, викликані гіперпродукцією АФК у мітохондріях, можуть погіршувати вихід після ІІ [15]. Це зумовлено тим, що АФК посилюють ендотеліальну дисфункцію шляхом підвищення проникності ГЕБ та посиленого виходу металопротеаз [4].

На 1-шу добу мозкового інфаркту встановлено достовірні негативні кореляційні зв'язки при ГДІ між активністю СОД загальної і СОД2 та тяжкістю ІІ (r=0,682, p=0,028) та (r=0,732, p=0,032), при КЕІ (r=-0,647, p=0,034 та (r=-0,725, p=0,018) та АТІ (r=-0,628, p=0,040) та (r=-0,675, p=0,042) відповідно. При ЛІ на 1-шу добу ІІ кореляційні зв'язки виявлені між тяжкістю ЛІ та активністю СОД загальної (r=-0,582, p=0,044), достовірного зв'язку між тяжкістю ЛІ та активністю СОД2 не виявлено.

Найбільша кількість лейкоцитів з підвищеним рівнем АФК діагностована при КЕІ (достовірно вища, ніж при інших підтипах ІІ). Тобто, при КЕІ відмічається виражений дисбаланс між процесами внутрішньоклітинного утворення АФК та активністю СОД-залежної АОСЗ, особливо внутрішньоклітинної. Так само відмічено, що активність Mn-СОД у хворих з КЕІ була знижена в меншій мірі, ніж Cu,Zn-СОД. Проте в умовах ранньої реперфузії, яка при КЕІ найбільш виражена серед усіх підтипів ІІ, активність Mn-СОД не встигає нейтралізувати гіперпродукцію внутрішньоклітинних АФК, що генеруються переважно у мітохондріях. Мітохондрії є одночасно як джерелом, так і мішенню для внутрішньоклітинних АФК, які утворюються через ряд окисно-відновних реакцій в мітохондріальному матриксі [9]. Мітохондрії легко пошкоджуються АФК, оскільки вони складаються з внутрішніх і зовнішніх мембранних структур, що містять рідини і білки, які в першу чергу руйнуються АФК [13].

При ГДІ виявлено нижчий вміст АФК$^+$-лейкоцитів та найвищу активність Mn-СОД у 1-шу добу ІІ. Тобто, можна припустити, що зростання загальної активності СОД за рахунок мітохондріальної СОД приводило до зменшення генерації внутрішньоклітинних АФК. Отже, Mn-СОД у 1-шу добу ІІ швидко і виразно реагує на ішемічне пошкодження при гемодинамічному підтипі ІІ.

При АТІ вміст АФК$^+$-позитивних клітин був достовірно нижчим, ніж при КЕІ, та вищим, ніж при ГДІ. Значна кількість лейкоцитів з підвищеним вмістом АФК при низькій активності Mn-СОД може свідчити про зниження функції ендотелію, яка зумовлена атеросклеротичним ураженням судин при даному підтипі ІІ.

Нами вивчена активність СОД та вміст АФК$^+$-лейкоцитів у динаміці, на 7-му добу при різних підтипах ІІ (табл. 2).

Таблиця 2. Активність СОД та вміст АФК$^+$ лейкоцитів на 7-му добу при різних підтипах ІІ (M±m)

Тип ІІ	Показник			
	СОД загальна, у.о. мг$^{-1}$ білка	Cu,Zn-СОД, у.о. мг$^{-1}$ білка	Mn-СОД, у.о. мг$^{-1}$ білка	АФК$^+$-клітини, %
КЕІ	2,28±0,22	1,28±0,	0,98±0,33	34,65±2,24
ГДІ	4,36±0,44	2,13±0,30	2,26±0,12	29,91±2,91
АТІ	3,21±0,32	0,95±0,27	2,05±0,21	28,62±1,54
ЛІ	2,57±0,53	0,71±0,20	1,85±0,12	31,45±1,25

На 7-му добу ІІ виявлено достовірне (p<0,05) зниження активності СОД загальної при всіх підтипах ІІ, порівняно з 1-ою добою. Найнижча активність спостерігалася при КЕІ та ЛІ, найвища – при ГДІ. Cu,Zn-СОД достовірно знижувалася на 7-му добу інсульту при ЛІ, АТІ та в меншій мірі при КЕІ. Найнижча активність Cu,Zn-СОД відмічалася при ЛІ. Проте інші особливості виявлено при вивченні активності Mn-СОД. Так, при КЕІ та ГДІ спостерігалося достовірне зниження активності Mn-СОД, а при ЛІ виявлено підвищення її активності, при АТІ відмічалася лише тенденція до її зростання. Стосовно кількості лейкоцитів з підвищеним вмістом АФК виявлено, що на 7-му добу при ГДІ та ЛІ кількість АФК+-лейкоцитів достовірно (p<0,05) зростала, при КЕІ – відмічено зменшення кількості цих клітин. При АТІ вміст АФК+-лейкоцитів достовірно не змінював.

Виявлено, що на 7-му добу інсульту при КЕІ різко падає активність загальної СОД, Mn-СОД та в меншій мірі Cu,Zn-СОД, яка у 1-шу добу інсульту була суттєво зниженою, порівняно з КГ. Одночасно виявлено зростання кількості АФК-позитивних клітин у цих хворих. При ГДІ відмічено зниження активності СОД та Mn-СОД при деякому зростанні активності Cu,Zn-СОД. На 7-му добу активність мітохондріальної та внутрішньоклітинної СОД при ГДІ була практично однаковою. Зниження активності СОД при цьому підтипі ІІ на 7-му добу супроводжувалося зростанням кількості лейкоцитів крові з підвищеним вмістом АФК. Тобто, ці дані свідчать про виснаження синтезу мітохондріями Mn-СОД,

що приводило до зниження її активності у крові протягом 1-го тижня ГДІ. В результаті цього відмічалося недостатнє знешкодження внутрішньоклітинної продукції АФК.

При ЛІ відбувається достовірне (p<0,05) зниження активності загальної та внутрішньоклітинної СОД. Активність Mn-СОД зростала недостовірно. При цьому виявлено достовірне (p<0,05) збільшення вмісту лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК. Відмічалися негативні кореляційні зв'язки між активністю загальної СОД (r=-0,711, p=0,032) і Mn-СОД (r=-0,684, p=0,039) та зростанням кількості АФК+-клітин у хворих з ЛІ на 7-му добу інсульту.

Виявлено достовірні негативні кореляційні зв'язки між активністю СОД загальної, Mn-СОД та розміром інфаркту і важкістю ЛІ, ГДІ на 7-му добу захворювання (табл. 3).

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між активністю СОД, розміром та важкістю ЛІ та ГДІ на 7-му добу

	СОД загальна	Mn-СОД
Розмір інфаркту, ЛІ	r=-0,654, p=0,044	r=-0,589, p=0,048
Розмір інфаркту, ГДІ	r=-0,742, p=0,038	r=-0,764, p=0,040
Важкість ЛІ	r=-0,630, p=0,045	r=-0,612, p=0,028
Важкість ГДІ	r=-0,724, p=0,018	r=-0,702, p=0,027

Достовірна негативна кореляційна залежність відмічалася також між тяжкістю ГДІ та ЛІ з активністю СОД загальної і Mn-СОД.

Висновки. 1. При всіх підтипах ІІ на 1-шу добу виявлено зниження активності СОД та зростання кількості АФК+-клітин, порівняно з КГ.

2. Активність СОД та вміст АФК+-клітин залежить від типу ІІ. Достовірно вищі значення СОД загальної та Mn-СОД виявлено при ГДІ та КЕІ, Cu,Zn-СОД – при ЛІ, АФК+-клітин – при КЕІ.

3. На 7-му добу достовірно знижується активність загальної СОД при всіх підтипах ІІ у порівнянні з 1-ою добою. Cu,Zn-СОД достовірно знижувалася при ЛІ та АТІ та зростала при ГДІ., Mn-СОД – при КЕІ та ГДІ. Вміст АФК+-клітин зменшувався при КЕІ та зростав при ГДІ та ЛІ.

4. У гострому періоді ГДІ та КЕІ знешкодження внутрішньоклітинних АФК відбувається переважно за рахунок активності Mn-СОД, при ЛІ – Cu,Zn-СОД.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у вивченні взаємозв'язку між активністю СОД, катепсинового протеолізу та процесів апоптозу у гострому періоді ІІ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дамбаева С. В. Оценка продукции активных форм кислорода методом лазерной проточной цитометрии в клетках периферической крови человека / С. В. Дамбаева, Д. В. Мазуров, В. В. Пинягин // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 58–61.

2. Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocfmpus of patients with major mental illness / Y. Che, J. F. Wang, L. Shao, T. Young // J. Psychiatry Neu АФКci. – 2010. – Vol. 35. – P. 296–302.

3. Didion S. P. Overexpression of CuZn-SOD protects against ceramide-induced endothelial dysfunction / S. P. Didion, F. M. Faraci // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 11–36.

4. Faraci F. M. Vascular Protection / F. M. Faraci // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 327–329.

5. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // Int J Biochem Cell Biol. – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.

5. Gursoy-Ozdemir Y. Microvascular protection is essential for successful neuroprotection in stroke / Y. Gursoy-Ozdemir, M. Yemisci, T. Dalkara // J. Neurochem. – 2012. – Vol. 123.

6. Malondialdehyde, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in peripheral blood erythrocytes of patients with acute cerebral ischemia / S. Demirkaya, M. A. Topcuoglu, A. Aydin [et al.] // European Journal of Neurology. – 2001. – Vol. 8. № 1. – P. 43–51.

7. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis / S. W. Ballinger, C. Patterson, C. A. Knight-Lozano [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 544–549.

8. Neuroprotection by manganese superoxide dismutase (Mn-СОД) mimics: antioxidant effect and oxidative stress regulation in acute experimental stroke / H. F. Huang, F. Guo, Y. Z. Cao [et al.] // CNS Neuroci. Ther. – 2012. – Vol. 18. – P. 811–818.

9. Increased superoxide and vascular dysfunction in CuZnSOD-deficient mice / S. P. Didion, M. J. Ryan, L. A. Didion [et al.] // Circ. Res. – 2002. – Vol. 91. – P. 938–944.

10. Oxygen glucose deprivation in rat hippocampal slice cultures results in alterations in carnitine homeostasis and mitochondrial dysfunction / T. F. Rau, Q. Lu, S. Sharma [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. 40881.

11. Oxidative stress – assassin behind the ischemic stroke / Hanumanthappa Pradeep, Diya B. Joseph, Shivaiah Shashikumar, Golgodu K. Rajanikant // Folia Neuropathol. – 2012. – Vol. 50 (3). – P. 219–230.

12. Post-conditioning exacerbates the MnSOD immunereactivity after experimental cerebral global ischemia and reperfusion in the rat brain hippocampus / M. Nemethova, V. Danielisova, M. Gottlieb [et al.] // Cell Biol. Int. – 2008. – Vol. 32. – P. 128–135.

13. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. / T. Fukai, M. R. Siegfried, M. Ushio-Fukai [et al.] // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 1631–1639.

14. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basis mechanisms to potential strategies for neuroprotection / J. E. Jung, G. S. Kim, H. Chen [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2010. – Vol. 41 (2-3). – P. 172–179.

15. Srikrishna R. Biochemical Study of Antioxidant Profile in Acute Ischemic Stroke / R. Srikrishna, D. R. Suresh // BJMP. – 2009. – Vol. 2 (1). – P. 35–37.

16. Stocker R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis / R. Stocker, J. F. Keaney // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84. – P. 1381–1478.

17. Type 2 Diabetic Patients with Ischemic Stroke: Decreased Insulin Sensitivity and Decreases in Antioxidant Enzyme Activity Are Related to Different Stroke Subtypes / Aleksandra Jotic, Nadezda Covickovic Sternic, Vladimir S. Kostic // International Journal of Endocrinology. – 2013. – P. 7 http://dx.doi.org/10.1155/2013/401609.

18. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Monsol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.

19. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk / C. Zimmermann, K. Winnefeldb, S. Streckb [et al.] // European Neurology. – 2014. – Vol. 51. – P. 157–161.

ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE AT DIFFERENT SUBTYPE OF ISCHEMIC STROKE IN ACUTE PERIOD

©N. R. Sokhor

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In 86 patients in the acute period of different subtypes of ischemic stroke (IS) were determine the total activity of SOD, intracellular (Cu,Zn-SOD), mitochondrial (Mn-SOD) and account of white blood cells with a high content of intracellular reactive oxygen species (ROS+-cells). In patients with all subtypes of IS on 1-st day were observed a reduction of SOD activity and increased number of ROS+-cells compared to control group. On the 1-st day SOD activity and content of ROS+-cells depend of the type of IS. The lowest total SOD activity was recorded in patient with atherotrombotic IS (ATI), the highest – in patients with hemodynamic IS (HDS). The highest activity of Cu,Zn-SOD was observed in patients with lacunar IS (LS), the lowest – at HDS. The highest activity of Mn-SOD was found at HDS and the lowest – in LS. On the 7th day there was a significant reduction in total SOD activity in patients with all subtypes of IS. Cu, Zn-SOD was significantly decreased in LS and ATI and increased at HDS. The activity of Mn-COD was significantly decreased at cardioembolic IS (CES) and HDS. Content ROS+-cells decreased by CES and increased at HDS and LS. In the acute period of HDS and CES neutralization of intracellular ROS is mainly due to the activity of Mn-SOD, in patients with LS – due to activity of Cu,Zn-SOD.

KEY WORDS: acute period of ischemic stroke, superoxide dismutase, reactive oxigen species.

Отримано 21.05.2014

УДК 616.24-007.272-036.12

ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ІНТЕГРАЛЬНИХ ІНДЕКСІВ

©Г. Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Дослідження тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) залежно від нутрітивного статусу пацієнта за класичним індексом BODE показали, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла індекс BODE виявився найвищим (7,08±0,48). При ХОЗЛ із ожирінням спостерігається найменша кількість балів (4,02±0,28). За результатами аналізу трофологічного статусу пацієнта шляхом модифікованої оцінки індексу BODE найбільша кількість балів виявлена у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (10,67±0,50). Порівняно з класичним індексом BODE, хворі на ХОЗЛ із ожирінням не набрали мінімальної кількості балів (7,08±0,35). Мінімальна кількість балів є характерною для хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5,71±0,58). Розроблений модифікований індекс BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта може бути використаний для встановлення тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання та ефективності реабілітаційних програм.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічне обструктивне захворювання легень, трофологічний статус пацієнта, індекс BODE.

Вступ. Відомо, що хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується виникненням субклінічного запалення [4], що призводить до розвитку системних ефектів [3], у т.ч. метаболічних порушень. Важливого значення набуває вивчення впливу ожиріння та метаболічного синдрому на перебіг ХОЗЛ. Багато уваги приділяється також ролі дефіциту маси тіла у прогресуванні зазначеної патології органів дихання [7].

Вважається, що за одним показником не можна оцінити прогноз ХОЗЛ, тяжкість його перебігу та ефективність терапії. Тому вивчається доцільність застосування інтегральних показників, зокрема індексу BODE [5]. Подальшого вивчення потребує можливість застосування даного індексу для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ з урахуванням нутрітивного статусу пацієнта.

Мета дослідження: удосконалити спосіб оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ з урахуванням нутрітивного статусу пацієнта.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні брали участь хворі на ХОЗЛ із ожирінням (49 пацієнтів), надмірною масою тіла (17 хворих), нормальною масою тіла (18 хворих) та дефіцитом маси тіла (12 хворих), яким проводився біоімпедансний аналіз за допомогою портативного апарату BC-601 (TANITA, Японія). Це дозволило визначити ІМТ, відсоток жирової маси, м'язову масу, рівень вісцерального жиру. Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) досліджували за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL – SpiroPro" (Великобританія). Тест із 6-хвилинною ходьбою проводився згідно із стандартним протоколом. Пацієнти були поінформовані щодо мети тесту. Їм пропонували ходити по виміряному коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань упродовж 6 хв. При цьому під час тесту дозволялося зупинятись, відпочивати і, за змоги, відновлювати ходьбу. Перед початком і наприкінці тесту оцінювали задишку за шкалою Борга, частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихання (ЧД), SaO_2. Пацієнти припиняли тест при виникненні істотної задишки, запаморочення, болю в грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO_2 до 80–86 %.

Індекс BODE грунтується не тільки на функціональних показниках (об'єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$)), але й на таких параметрах, як індекс маси тіла (ІМТ), дистанція в тесті із 6-хвилинною ходьбою, задишка (диспное). ІМТ характеризує трофологічний статус пацієнта. Доведено, що низький ІМТ хворих на ХОЗЛ пов'язаний із ризиком смерті як при госпіталізації з приводу ХОЗЛ, так і за стабільного перебігу захворювання [6].

Проте індекс BODE враховує лише дефіцит маси тіла. Водночас доведено, що ожиріння теж впливає на перебіг та прогноз ХОЗЛ [7, 8, 9]. Це й зумовило впровадження в клінічну практику деякими дослідниками модифікації критерію ІМТ при оцінці тяжкості стану хворих на ХОЗЛ за надмірної маси тіла та ожиріння (табл. 2) [2].

Таблиця 1. Шкала оцінки тяжкості стану хворих на ХОЗЛ

	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
body-massindex	ІМТ	>21	<21		
obstruction	$ОФВ_1$, % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
dyspnea	Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
exercisecapacity	Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

Таблиця 2. Модифікація критерію ІМТ шкали оцінки тяжкості стану хворих на ХОЗЛ BODE із врахуванням надмірної маси тіла

	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
body-massindex	ІМТ	21-28	29-34	>35	<21
obstruction	$ОФВ_1$, % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
dyspnea	Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
exercisecapacity	Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

Індекс маси тіла не дозволяє повною мірою оцінити склад тіла, оскільки в деяких випадках хворий із нормальним ІМТ може мати низьку м'язову та високу жирову масу. За наявності ожиріння у хворих на ХОЗЛ також відбувається втрата м'язової маси, але через надлишок жирової маси дефіцит маси тіла залишається непомітним [7]. З огляду на те, що саме низька маса скелетних м'язів незалежно враховується під час прогнозування тяжкості перебігу ХОЗЛ, потрібно оцінювати як м'язову масу, так і жирову масу. Також встановлено, що абдомінальне ожиріння, а не ІМТ, є одним із найважливіших предикторів порушення функції легень. Доведено, що саме вісцеральний жир є чинником розвитку серцево-судинних подій, які впливають на перебіг захворювання та смертність [3, 7]. Склад тіла в обстежених хворих оцінювали за допомогою біоімпедансного аналізу з подальшою статистичною обробкою даних з використанням програми STATISTICA 6.0.

Результати й обговорення. Проведена оцінка тяжкості перебігу ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу пацієнта за класичним індексом BODE (рис. 1) показала, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла індекс BODE виявився найвищим (7,08±0,48). Водночас при ХОЗЛ із ожирінням спостерігається найменша кількість балів (4,02±0,28). У хворих на ХОЗЛ із нормальною та надмірною масою тіла індекс BODEскладав (5,67±0,35) та (4,35±0,49) відповідно.

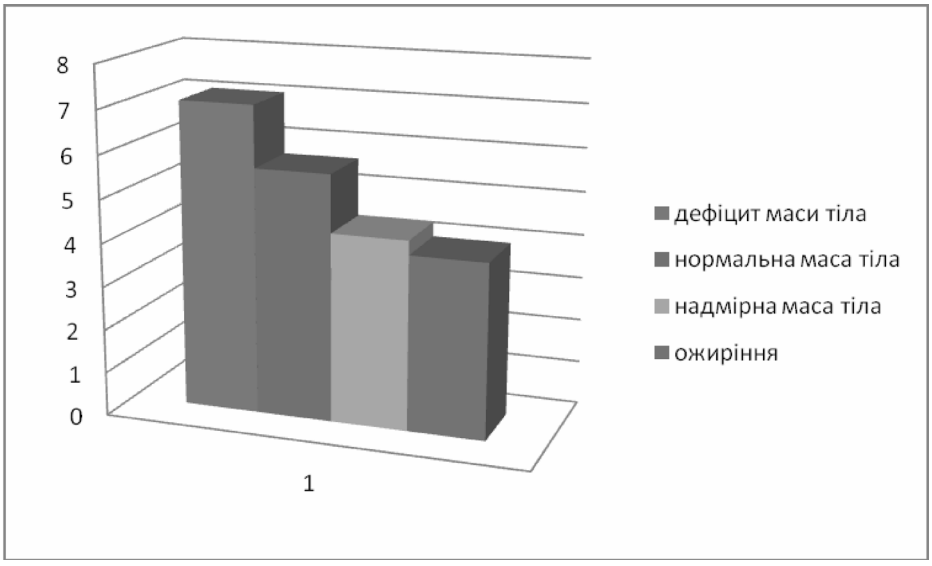


Рис. 1. Індекс BODE у хворих на ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла.

Відомо, що чим вищий індекс BODE, тим тяжчий перебіг ХОЗЛ та гірший прогноз захворювання [1]. У даного контингенту хворих частіше виникають загострення, що потребують госпіталізації [1, 6].

Отже, зважаючи на результати аналізу класичного індексу BODE можна зробити висновок, що хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла мають найтяжчий перебіг і найгірший прогноз захворювання. Це підтверджується результатами численних досліджень щодо впливу низької маси тіла на перебіг та прогноз ХОЗЛ. Встановлено, що у ризику смерті, частоті госпіталізацій серед хворих на ХОЗЛ важливу роль відіграє стан безжирової (м'язової) маси [3, 7]. За класичним індексом BODE, ІМТ відображає трофологічний статус пацієнта [5]. Проте, при нормальному ІМТ може бути знижена м'язова маса за підвищення відсотка жирової маси. Тому трофологічний статус пацієнта краще оцінювати за даними біоімпедансного аналізу. Враховуючи зазначене вище пропонується модифікована оцінка нутритивного статусу у хворих на ХОЗЛ з урахуванням даних біоімпедансного аналізу (табл. 3).

Таблиця 3. Модифікація шкали BODE щодо оцінки нутрітивного статусу хворих на ХОЗЛ за даними біоімпедансного аналізу

	Показники	Кількість балів			
		0	1	2	3
body-massindex	ІМТ	21–28	29–34	>35	<21
	% жирової маси	нормальний відповідно віку та статі	збільшена на 20%	збільшена на 50%	збільшена у 2 рази
	М'язова маса	нормальна	зменшена на 10%	зменшена на 30%	зменшена на 50%
	Рівень вісцерального жиру	<12	>12		
obstruction	$ОФВ_1$, % від належного значення	>65	50-64	34-49	<35
dyspnea	Диспное, шкала MMRC, бали	0-1	2	3	4
exercisecapacity	Відстань пройдена хворим за 6 хвилин, м	>350	250-349	150-249	<149

За результатами аналізу трофологічного статусу пацієнта шляхом модифікованої оцінки індексу BODE (рис. 2) найбільша кількість балів виявлена у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (10,67±0,50). Порівняно з класичним індексом BODE, хворі на ХОЗЛ із ожирінням не набрали мінімальної кількості балів (7,08±0,35). Мінімальна кількість балів є характерною для хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (5,71±0,58). У пацієнтів із нормальним ІМТ кількість балів за модифікованим індексом BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта складала (7,67±0,43).

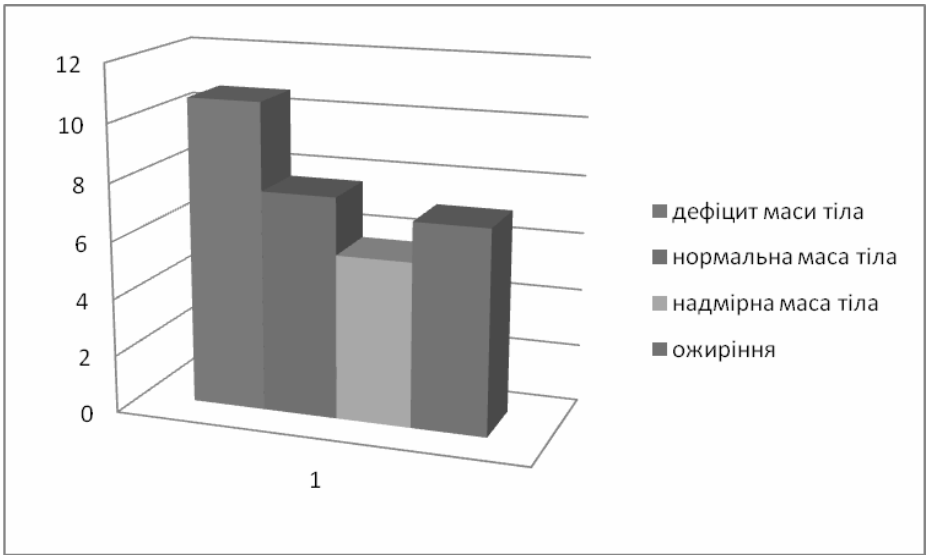


Рис. 2. Модифікована оцінка трофологічного статусу пацієнта у хворих на ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла.

Можна припустити, що хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла за модифікованим індексом BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта, набираючи найменшу кількість балів, мають найкращий прогноз. За наявності дефіциту маси тіла у хворих на ХОЗЛ перебіг захворювання є найтяжчим, а прогноз – найгіршими. Хворі на ХОЗЛ із ожирінням мають гірший прогноз та тяжчий перебіг, ніж хворі із надмірною масою тіла, проте кращий прогноз і легший перебіг, ніж хворі із дефіцитом маси тіла.

Висновок. Розроблений модифікований індекс BODE з урахуванням трофологічного статусу пацієнта може бути використаний для встановлення тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання та ефективності реабілітаційних програм.

Перспективи подальших досліджень. Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати для удосконалення оцінки трофологічного статусу у хворих на ХОЗЛ, використовуючи інтегральні показники.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кароли Н. А. Индекс BODE как неблагоприятный прогностический фактор при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Тер. архив. – 2007. – № 3. – С. 11–14.

2. Травина Э. В. Характеристика тяжести течения ХОЗЛ у больных с метаболическим синдромом с использованием шкалы BODI / Э. В. Травина, А. А. Хренов // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – №3 (51). Т.13. – С. 196–200.

3. Barnes P. J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.

4. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease / B. Borst, H. R. Gosker, G. Wesseling [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94. – P.1504–1512.

5. Cote C. G. Pulmonary rehabilitation and the BODE indexin COPD / C. G. Cote, B. R. Celli // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 630–636.

6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (updated 2011) URL: http://www.gold.copd.org; 2011.

7. Rutten E. P. A. Malnutritionandobesityin COPD / E. P. A. Rutten, E. F. M. Wouters, F. M. E. Franssen // Eur. Respir. Monogr. – 2013. – Vol. 59. – P. 80–92.

8. Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. Skyba, J. Ukropec, P. Pobeha [et al.] // Mediators Inflammation. – 2010. – 2010:173498. Epub 2010 Dec 21.

9. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives / R. Tkacova // Mediators Inflammation. – 2010. – 2010:585989. Epub 2010 Apr 20.

ASSESSMENT OF SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE USING THE INTEGRAL INDEX

©H. Ya. Stupnytska

Bukovyna State Medical University

SUMMARY. Evaluation of COPD severity depending on nutritional status of the patient on the classical BODE index showed that in COPD patients with underweight the BODE index was the highest (7.08±0.48). At the same time in patients with COPD and obesity there is the least amount of points (was 4.02±028). In COPD patients with normal and overweight the BODE index was (5.67±0.35) and (4.35±0.49), respectively. According to results of the trofologicalanalysis status of the patient by the modified BODE index assessment the greatest number of points detected in COPD patients with reduced body weight (10.67±0.50). Compared with the classical BODE index, COPD patients with obesity have not reached the minimum number of points (7.08±0.35). The minimum number of points is characteristic of COPD patients with overweight (5.71±0.58). In patients with normal BMI the number of on the modified BODE index taking into account trofological status of the patient was (to 7.67±0.43).

Development of modified BODE index taking into account trofological status of a patient can be used to establish the severity of COPD prognosis of the disease and the effectiveness of rehabilitation programs.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease, trofological status of the patient, index BODE.

Отримано 20.10.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*
УДК 616.379-008.64-06-036.22(477):313.1(477.41)"2004/2013"

АНАЛІЗ ПОШИРЕНОСТІ ТА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА У КИЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2004–2013 РР.

©В. І. Ткаченко[1], Н. В. Видиборець[2], О. Ф. Коваленко[2]

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика[1]
КЗКОР «Київська обласна клінічна лікарня»[2]

РЕЗЮМЕ. Захворюваність і поширеність цукрового діабету в світі має стійку тенденцію до зростання. Мета – провести аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та Київської області за 2004–2013 рр. Матеріали і методи: проаналізовані дані статистичних звітів закладів охорони здоров'я за формами статистичної звітності №12, №20 відповідно до наказу МОЗ України від 10.07.2007 №378. Статистичний аналіз – за допомогою програм Excel 2007, SPSS, Statistica 6.0. Результати. За 10 років (2004–2013 рр.) темп приросту показника поширеності цукрового діабету склав по Україні 43 %, по Київській області 42,6 %. Показник первинної захворюваності (виявлення) цукрового діабету за 2004–2013 роки в Україні зріс на 41,9 %, в Київській області – на 38,4 %. За 2004–2013 роки спостерігається зростання показника поширеності ускладнень цукрового діабету по Україні на 43,1 %, в Київській області – на 54,4 %, при незначному прирості первинної захворюваності на ускладнення по Київській області +20,3 % (по Україні +49,5 %), що свідчить про недостатнє виявлення ускладнень у пацієнтів даного регіону. Висновки. Дані про поширеність та захворюваність на цукровий діабет та його ускладнення свідчать про недостатній рівень скринінгу, первинної та вторинної профілактики захворювання, що призводить до ранньої інвалідизації, зниження якості медичної допомоги і витрат системи охорони здоров'я. Впровадження нового клінічного протоколу, згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 №1118, обумовлює зростання ролі лікаря первинної медичної допомоги у первинній та вторинній профілактиці цукрового діабету, що, після проведення додаткових заходів з організації і оснащення первинної медичної допомоги, додаткового навчання лікарів, приведе до покращання заходів профілактики та виявлення цукрового діабету і його ускладнень, сприятиме підвищенню якості діабетологічної допомоги.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, ускладнення, захворюваність, поширеність, Україна, Київська область, 2004–2013 рр.

Захворюваність і поширеність цукрового діабету в світі має стійку динаміку до зростання. За останні 30 років за темпами приросту захворюваності ЦД випередив такі інфекційні захворювання, як туберкульоз і ВІЛ. За даними ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) чисельність хворих на ЦД в світі на 2014 рік становить 382 мільйони населення (8,3 % хворих на цукровий діабет). Прогнозується, що до 2030 року ця цифра підвищиться до 552 мільйонів (9,9 % або 1 хворий на цукровий діабет на 10 здорових дорослих), а до 2035 – до 592 мільйонів (10,1 %). При цьому на діабет 2 типу припадає 90 % всіх випадків діабету в світі. В Україні, за даними IDF, станом на 2013 рік зафіксовано 1,04 млн хворих на цукровий діабет (2,45 %), серед них 438 тис. чоловіків та 605 тис. жінок віком 20–79 років, це 310 тис. сільського та 734 тис. міського населення [1].

Неспинне збільшення поширеності цукрового діабету пов'язано з урбанізацією, старінням населення, стресами, збільшенням відсотка людей з ожирінням, малорухливим способом життя, зміною якості їжі та зростанням кількості продуктів, що містять приховані жири та вуглеводи, генномодифіковані компоненти тощо [2].

Відомо, що більше 80 % пацієнтів з діабетом живуть у країнах з низьким та середнім рівнями економічного розвитку. В наступні роки очікується, що найбільше підвищення поширеності діабету в світі буде відбуватися в країнах, що розвиваються, до яких належить Україна [1–3].

Наслідки, до яких призводить цукровий діабет, величезні. Це, перш за все, розвиток ускладнень діабету за рахунок недостатнього контролю рівня глюкози, що має великий вплив на тривалість і якість життя пацієнтів, призводить до втрати працездатності чи передчасної смертності. Інвалідизація (втрата працездатності), обумовлена діабетичними ускладненнями, вагомо впливає на якість життя пацієнтів з діабетом та систему охорони здоров'я [2].

ВООЗ затверджено План дій на 2008–2013 рр. щодо глобальної стратегії профілактики та контролю неінфекційних захворювань [4]. В Україні для покращення ситуації щодо цукрового діабету проведено реалізацію Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002–2011 роки (Постанова Кабінету Міністрів України від 10 січня 2002 р. № 14), Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 роки (Постанова Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2009 р. № 877), створено клінічну настанову та уніфікований клінічний протокол з надання медичної допомоги при ЦД 2 з відокремленням обсягів первинної медичної допомоги (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118), якими передбачено посилення профілак-

тичних заходів, скринінг і профілактика розвитку ускладнень цукрового діабету, що забезпечується насамперед досягненням компенсації цукрового діабету і пріоритетним профілактичним наглядом на амбулаторно-поліклінічному етапі надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет [3–5].

Мета – провести аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та Київської області за 2004–2013 рр.

Матеріал та методи дослідження. Нами були проаналізовані дані статистичних звітів закладів охорони здоров'я за формами статистичної звітності №12, №20 (відповідно до наказу МОЗ України від 10.07.2007 № 378 «Про затвердження форм звітності з питань охорони здоров'я та інструкцій щодо їхнього заповнення») [6]. Статистичний аналіз проводився за допомогою програм Excel 2007, SPSS, Statistica 6.0.

Результати й обговорення. Постійне населення Київської області станом на 01.01.2013 р. становило 1 716 273 особи, з них міське населення – 1 053 723 особи, сільське населення – 662 550 осіб, дорослих (18 років та старші) – 1 408 097 осіб. Постійне населення області станом на 01.01.2012 р. становило 1 713 779 осіб, з них міське населення – 1 048 077 осіб, сільське населення – 665 702 особи, дорослих (18 років та старші) – 1 408 284 особи. Постійне населення на 01.01.2005 року становило 1 773 143 особи, з них міське населення – 1 039 092 особи, сільське населення – 734 051 особа, дорослих (18 років та старші) – 1 430 299 осіб.

В 2013 році по Україні зареєстровано 1380047 хворих на цукровий діабет, вперше в житті було виявлено у 123422 хворих. В Київській області було в 2013 році зареєстровано 50 257 хворих на цукровий діабет, що на 2 224 хворих (4,6 %) більше, ніж в попередньому 2012 році (48 033 хворих), і на 39,9 % більше ніж у 2004 р. (35933 хворих). Вперше в житті цукровий діабет у 2013 р. було виявлено у 3960 осіб, що на 103 хворих (2,7 %) більше, ніж в 2012 році (3857 осіб), і на 35,8 % більше, ніж у 2004 році (2915 осіб).

З числа осіб, зареєстрованих у Київській області у 2013 р., мали цукровий діабет, який потребує лікування інсуліном, 8208 хворих (16,33 % від усіх хворих на діабет), що на 6,8 % більше, ніж у 2012 році (7686 хворих), та на 75,5 % більше ніж у 2004 – (4678 хворих). При цьому у 2013 році почали фіксувати окремо цукровий діабет 2 типу, при якому потрібне отримання інсуліну – 4913 хворих, вперше в житті цукровий діабет 2 типу, при якому потрібне отримання інсуліну у 2013 р. було зареєстровано у 322 хворих.

Середньообласний показник поширеності цукрового діабету в Київській області у 2013 році становив 356,9 на 10 000 дорослого населення, що на 4,6 % вище показника 2012 року (341,1). За 10 років (2004 – 2013 рр.) темп приросту показника поширеності цукрового діабету по Київській області склав + 42,6 % а по Україні – + 43 % (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка поширеності і захворюваності цукрового діабету серед дорослого населення Київської області за 2004–2013 рр. (на 10 000 дорослого населення)

№ за/п	РАЙОНИ	2004		2008		2012		2013		Приріст 2004–2013	
		пошир.	захв.	пошир.	захв.	пошир.	захв.	пошир.	захв.	пошир.	захв.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Баришівський	229,2	15,9	262,5	13,2	356,5	36,0	393,4	36,7	71,6	130,8
2	Білоцерківський	285,5	29,2	323,1	37,2	374,0	26,9	372,6	34,2	30,5	17,1
3	Богуславський	255	26	278,6	28,1	298,9	25,2	309,9	26,8	21,5	3,1
4	Бориспільський	256,1	20,7	285,9	21,1	346,9	27,6	354,8	23,2	38,5	12,1
5	Бородянський	242,1	20,6	288,5	32,0	319,7	24,1	336,3	27,8	38,9	35,0
6	Броварський	265,7	17,8	308,9	27,9	359,5	27,4	368,5	32,2	38,7	80,9
7	Васильківський	226,8	19,5	298,4	28,0	389,3	28,8	393,5	31,2	73,5	60,0
8	Володарський	229,4	28,3	301,3	33,8	359,8	42,9	370,7	28,7	61,6	1,4
9	Вишгородський	243,9	10,6	293,6	29,2	318,5	22,7	332,3	24,3	36,2	129,2
10	Згурівський	315,9	22,4	367,9	40,1	424,8	29,7	434,6	26,0	37,6	16,1
11	Іванківський	348,7	14,5	353,3	17,4	382,0	16,2	379,8	20,7	8,9	42,8
12	Кагарлицький	300,1	9,2	263,6	11,5	296,8	42,1	300,9	13,2	0,3	43,5
13	К.-Святошинський	204,8	19,7	247,4	24,3	275,9	21,1	287,4	25,1	40,3	27,4
14	Макарівський	291,5	39,2	384,9	50,3	430,4	35,6	441,6	64,0	51,5	63,3
15	Миронівський	279	18,6	324,5	45,6	369,2	23,0	435,7	21,1	56,2	13,4
16	Обухівський	246,3	22,1	287,0	27,4	332,9	14,7	454,3	29,3	84,4	32,6
17	П.-Хмельницький	262,3	19,7	335,2	25,1	373,2	28,5	380,6	20,9	45,1	6,1
18	Поліський	92,5	7,1	127,5	16,2	179,8	8,6	192,6	10,8	108,2	52,1
19	Рокитнянський	278,8	21,8	370,9	44,3	492,7	50,4	538,1	49,2	93,0	125,7
20	Сквирський	244,3	20,4	304,9	44,6	382,1	31,4	407,7	30,1	66,9	47,5

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
21	Ставищенський	192,4	18,3	247,5	29,7	381,3	37,0	428,9	52,4	122,9	186,3
22	Таращанський	254,7	20	382,7	63,0	440,2	29,4	461,6	37,3	81,2	86,5
23	Тетіївський	239,4	22,3	279,5	30,9	351,3	29,9	373,3	40,3	55,9	80,7
24	Фастівський	323,1	19,6	359,3	35,2	362,3	26,5	367,6	25,6	13,8	30,6
25	Яготинський	262,7	18,5	328,6	33,3	372,2	29,3	387,1	36,4	47,4	96,8
26	м. Біла Церква	238,8	24,2	245,6	25,1	288,6	24,9	295,8	20,8	23,9	-14,0
27	м. Ірпінь	239,1	21,5	310,1	26,2	352,0	32,2	358,0	24,0	49,7	11,6
28	м. Березань	269,3	21,5	304,3	27,2	338,6	29,6	347,9	28,2	29,2	31,2
29	м. Ржищів	192,8	5,9	184,9	13,5	218,3	7,9	222,6	9,5	15,5	61,0
30	м. Буча	–	–	268,4	23,3	312,7	41,5	327,1	26,8	–	–
31	м. Славутич	–	–	116,4	3,7	188,5	29,4	147,6	24,3	–	–
	Область* :	250,3	20,3	293,5	28,7	341,1	27,4	356,9	28,1	42,6	38,4
	Україна*:	253,4	24,1	298,5	30,1	347,7	32,1	362,4	34,2	43,0	41,9

Примітка. * – Показники розраховані на доросле населення (18 і старші).

Значно нижчі, ніж середньообласний показник поширеності цукрового діабету (356,9 на 10 тис. населення), в 2013 році були показники в таких районах та містах: Славутич – 147,6; Поліський – 192,6; м. Ржищів – 222,6; Києво-Святошинський – 287,4; м. Біла Церква – 295,8; Кагарлицький – 300,9; Богуславський – 309,9; м. Буча – 327,1 на 10 тис. населення. Значно вищі, ніж середньообласний, були показники поширеності цукрового діабету в таких районах та містах: Рокитнянський – 538,1; Таращанський – 461,6; Обухівський – 454,3; Макарівський – 441,6; Миронівський – 435,7; Згурівський – 434,6; Ставищенський – 428,9; Сквирський – 407,7 на 10 тис. населення. В інших районах показники поширеності близькі за значеннями до середньообласного показника. Приріст поширеності за 2004–2013 рр. був найвищий у Ставищенському, Поліському, Обухівському районах.

При цьому аналіз поширеності цукрового діабету серед сільського і міського населення Київської області та України протягом 2004–2013 років показав, що поширеність цукрового діабету серед сільського населення Київської області постійно перевищує даний показник по Україні, що може бути пояснено низьким рівнем життя сільського населення Київської області, нераціональним харчуванням, частими стресами та кращим виявленням лікарями первинної ланки в сільській місцевості (рис. 1).

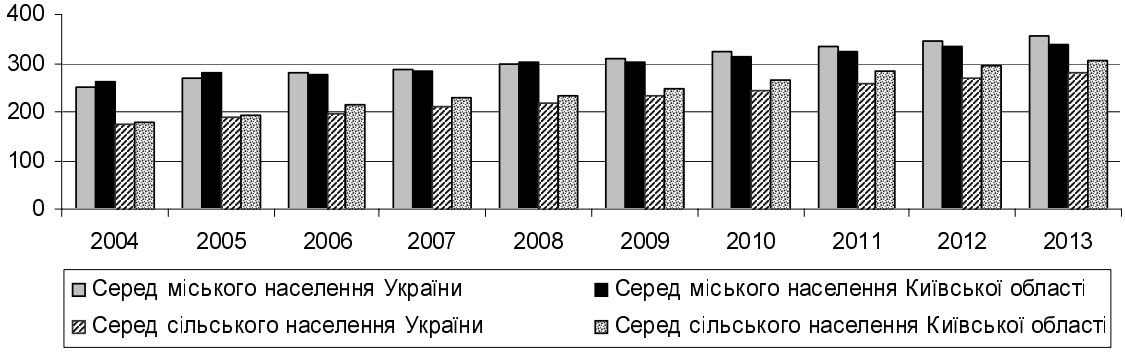


Рис. 1. Динаміка поширеності цукрового діабету серед міського та сільського населення (на 10 тис. населення).

У 2013 році первинна захворюваність на цукровий діабет в Україні була на рівні 34,2 на 10 тис. дорослого населення, а по Київській області – 28,1 випадка на 10 тис. дорослого населення, що на 2,6 % вище, ніж в 2012 році (27,4). Показник первинної захворюваності (виявлення) цукрового діабету в Київській області за останні 2004–2013 роки зріс на 38,4 %, а в Україні – на 41,9 % (табл. 1). Показник, на жаль, дотепер не відповідає сучасним вимогам щодо своєчасного виявлення цукрового діабету: на 1 виявленого хворого залишаються не виявленими 2–3 хворих. Як правило, захворювання виявляється при зверненні хворих за медичною допомогою з маніфестними формами діабету, наявними ускладненнями. Це позначається на ранньому розвитку непрацездатності з приводу ускладнень діабету та рівнях смертності.

Показники первинної захворюваності на цукровий діабет значно нижчі, ніж середньообласний (28,1), були в таких районах та містах: Ржищів – 9,5; Поліський – 10,8; Кагарлицький – 13,2. Значно вищі, ніж середньообласний (28,1) показники

первинної захворюваності на цукровий діабет були в таких районах та містах: Макарівський – 64,0; Ставищенський – 52,4; Рокитнянський – 49,2; Тетіївський – 40,3; Таращанський – 37,3; Баришівський – 36,7; Яготинський – 36,4. В інших районах показники первинної захворюваності близькі за значеннями до середньообласного показника.

Необхідно зазначити, що середньообласні показники поширеності та захворюваності на цукровий діабет практично зрівнялись за значеннями з показниками по Україні і мають незначні коливання. Згідно з науковими даними щодо прогнозу поширеності цукрового діабету – в розвинутих країнах кожні 10 років чисельність хворих на цукровий діабет зростає мінімум в 2 рази [1–3]. В Україні і в Київській області відмічається достатньо низька поширеність та повільне зростання чисельності хворих на діабет, що можна пояснити як низькими показниками первинної захворюваності (виявлення) діабету, так і високими показниками смертності хворих на цукровий діабет від супутніх захворювань. З іншого боку, недостатність фінансових ресурсів на охорону здоров'я, недостатня кількість обладнання, недостатня кількість персоналу, недосконалість його кваліфікації чи безперервного навчання, особливо серед лікарів первинної ланки, призводить до пізнього виявлення цукрового діабету, коли вже наявні ускладнення.

Так, в 2013 році по Україні зареєстровано 525131 хворого на цукровий діабет з ускладненнями, це в середньому становить 38,1 % хворих на діабет. В Київській області в 2013 році було зареєстровано 24 373 хворих на цукровий діабет з ускладненнями, що на 1164 хворих (5,0 %) більше, ніж в 2012 р. (23 209 хворих) та на 50,1 % вище, ніж у 2004 році (16236) і в середньому по області становить у 2013 році 48,5 % (2004 році – 44,8 %) від усіх зареєстрованих хворих на цукровий діабет. За 2004–2013 роки спостерігається приріст показника поширеності ускладнень цукрового діабету по Україні на 43,1 %, в Київській області на 54,4 %.

Таблиця 2. Динаміка поширеності і захворюваності ускладнень цукрового діабету серед дорослого населення Київської області за 2004–2013 рр. (на 10 000 дорослого населення)

№ п/п	РАЙОНИ	2004		2008		2012		2013		Приріст 2004-2013	
		пошир.	захв.	пошир.	захв.	пошир.	захв.	пошир.	захв.	пошир.	захв.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Баришівський	127	4,0	115,7	3,5	108,0	0,6	112,3	0,0	-11,6	-100,0
2	Білоцерківський	151,7	10,2	159,3	10,5	187,1	16,6	186,6	12,0	23,0	17,6
3	Богуславський	113,4	8,3	147,1	9,2	178,1	15,1	180,9	15,9	59,5	91,6
4	Бориспільський	91,1	5,1	89,8	2,2	92,1	1,1	91,9	1,3	0,9	-74,5
5	Бородянський	144,9	7,4	183,4	7,3	204,5	2,8	206,4	7,1	42,4	-4,1
6	Броварський	75,2	5,8	113,2	4,5	123,8	7,8	126,4	8,0	68,1	37,9
7	Васильківський	71,3	2,0	80,0	4,4	119,5	12,2	127,1	16,0	78,3	700,0
8	Володарський	105,9	10,2	96,5	6,1	117,5	7,3	117,3	2,0	10,8	-80,4
9	Вишгородський	90	6,1	137,6	15,4	155,0	16,5	162,0	17,1	80,0	180,3
10	Згурівський	136,4	6,9	165,4	11,1	183,0	15,5	174,2	8,2	27,7	18,8
11	Іванківський	269,5	2,2	282,2	13,2	296,7	7,9	373,9	20,7	38,7	840,9
12	Кагарлицький	180,9	4,3	159,3	9,5	296,8	42,1	294,3	11,8	62,7	174,4
13	К.-Святошинський	149,1	14,4	196,9	15,8	216,5	10,8	218,4	12,6	46,5	-12,5
14	Макарівський	123,8	24,2	249,9	34,8	271,1	21,9	279,1	30,4	125,4	25,6
15	Миронівський	139,3	8,8	118,1	1,7	231,5	6,5	246,9	8,0	77,2	-9,1
16	Обухівський	124,4	7,3	140,3	9,5	218,8	6,4	274,3	7,2	120,5	-1,4
17	П.-Хмельницький	191	14,6	267,7	17,3	334,9	17,2	339,1	16,2	77,5	11,0
18	Поліський	64,1	1,8	97,1	12,1	149,8	0,0	155,8	0,0	143,1	-100,0
19	Рокитнянський	77,9	2,2	96,6	18,1	199,2	43,0	226,9	37,3	191,3	1595,5
20	Сквирський	74,1	6,1	64,5	8,4	77,7	14,9	97,9	10,7	32,1	75,4
21	Ставищенський	88	3,7	119,3	12,4	114,1	10,4	117,8	13,6	33,9	267,6
22	Таращанський	119,4	16,4	173,8	47,4	186,0	4,9	188,1	7,0	57,5	-57,3
23	Тетіївський	165,3	12,1	149,7	25,7	205,7	5,2	204,4	7,8	23,7	-35,5
24	Фастівський	84,1	5,5	160,7	10,0	166,1	6,1	168,3	5,5	100,1	0,0
25	Яготинський	82,3	0,0	131,3	0,0	146,2	2,5	151,8	0,7	84,4	
26	м. Біла Церква	110	7,2	142,9	7,3	149,0	3,8	161,8	4,1	47,1	-43,1
27	м. Ірпінь	68,9	12,0	102,0	11,3	76,8	6,9	88,1	6,6	27,9	-45,0
28	м. Березань	155,4	11,5	185,4	24,3	202,9	13,7	200,7	12,3	29,2	7,0

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
29	м. Ржищів	60,8	3,0	64,6	7,5	60,1	0,0	69,5	7,9	14,3	163,3
30	м. Буча	–	–	42,8	0,0	86,4	2,2	85,1	2,2	–	–
31	м. Славутич	–	–	19,9	1,0	28,0	4,9	15,1	2,4	–	–
	Область*:	112,1	7,9	141,2	10,4	164,8	9,5	173,1	9,5	54,4	20,3
	Україна*:	94,7	6,0	111,4	8,2	128,9	8,6	135,5	8,9	43,1	49,5

* – показники розраховані на доросле населення (18 і старші).

Первинна захворюваність на ускладнення цукрового діабету зросла по Україні за 2004–2013 рр. на 49,5 %, а по Київській області – лише на 20,3 %, що свідчить про недостатнє виявлення ускладнень у пацієнтів. Підтверджують це коливання питомої частки діабетиків з ускладненнями з числа зареєстрованих хворих на цукровий діабет по районах та містах області в межах від 10,2 % у м. Славутич до 98,42 % у Іванківському районі, а також коливання приросту первинної захворюваності від – 100,0 % у Баришевському районі до 1595,5 % в Рокитнянському. Питома частка вперше виявлених хворих з ускладненим цукровим діабетом серед усіх вперше в житті зареєстрованих діабетиків (33,81 %) також має великі розбіжності в районах та містах: від – 0 % в Поліському та Баришевському районах до 100 % в Іванківському районі.

Високий приріст поширеності ускладнень при низькому прирості первинної захворюваності свідчить про недостатній рівень виявлення лікарями ускладнень діабету, недостатній щорічний скринінг та заходи вторинної профілактики, недостатність шкіл самоконтролю діабету. З іншого боку, це може бути також пов'язано з пасивністю хворих щодо проходження щорічних профілактичних оглядів та їх ставлення до стану свого здоров'я і дотримання рекомендацій, недостатній самоконтроль цукрового діабету.

В цілому приріст цукрового діабету та його ускладнень в Україні та Київській області зокрема пов'язаний також з наступними проблемами: це недостатність фінансових ресурсів на охорону здоров'я, недостатня кількість обладнання, засобів чи інфраструктури для забезпечення ефективних профілактично-лікувальних заходів ЦД, недостатня кваліфікація і підготовка медичного персоналу чи недосконалість безперервного навчання, недостатній доступ до закладів охорони здоров'я або далека відстань до них, необхідність самостійно сплачувати за медичні послуги, що також є вагомим чинником зниження ефективності контролю ЦД.

З 2012 року у зв'язку із затвердженням нових медико-технологічних документів з надання медичної допомоги при ЦД 2 з відокремленням обсягів первинної медичної допомоги [5] зростає роль лікаря первинної медичної допомоги у первинній та вторинній профілактиці цукрового діабету. Це потребує додаткового оснащення, певних організаційних заходів і додаткової підготовки медичного персоналу первинної ланки. З метою покращання знань лікарів первинної ланки та покращання результатів впровадження наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 за нашою участю було розроблено типовий локальний протокол з ведення цукрового діабету 2 типу для закладів первинної медичної допомоги Київської області, методичні рекомендації, розроблено і впроваджено програму циклу тематичного удосконалення для лікарів первинної ланки, проведено такий цикл, а також виїзні лекції по 10 районах Київської області, що сприятиме покращенню заходів профілактики та виявлення цукрового діабету і його ускладнень та підвищенню якості діабетологічної допомоги в цілому.

Висновки. За 10 років (2004–2013 рр.) темп приросту показника поширеності цукрового діабету склав по Україні +43 %, по Київській області + 42,6 %. Показник первинної захворюваності (виявлення) на цукровий діабет за 2004–2013 роки в Україні зріс на 41,9 %, в Київській області – на 38,4 %. За 2004–2013 роки спостерігається зростання показника поширеності ускладнень цукрового діабету по Україні на +43,1 %, в Київській області на +54,4 %, при незначному прирості первинної захворюваності на ускладнення ЦД по Київській області (на 20,3 %). Високий приріст поширеності ускладнень при низькому прирості первинної захворюваності свідчить про недостатній рівень виявлення лікарями ускладнень діабету, про недостатній щорічний скринінг та заходи вторинної профілактики, недостатність проведення шкіл самоконтролю діабету. З 2012 року у зв'язку з впровадженням наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 зростає роль лікаря первинної медичної допомоги у первинній та вторинній профілактиці цукрового діабету, що після проведення додаткових заходів з організації і оснащення медичної допомоги на первинному рівні, додаткового навчання лікарів, приведе до покращення профілактики та виявлення цукрового діабету і його ускладнень, сприятиме підвищенню якості діабетологічної допомоги.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці якості діабетологічної допомоги в умовах впровадження нових медико-технологічних документів, затверджених наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міжнародна Діабетична Федерація (IDF), сайт. – Режим доступу: http://www.idf.org/diabetesatlas

2. ICES Atlas Primary care in Ontario. Chapter 12. Indicators of Primary care based on administrative data. – Ontario, 2011. – P. 210.

3. World Health Organization. The world health report 2008: Primary health care now more than ever. [Internet]. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2008. – Mode of access: http://www.who.int/whr/2008/whr08_en.pdf

4. World Health Organization. 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008. – Mode of access: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_action_plan_en.pdf

5. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» [Текст]: наказ МОЗ України. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.html

6. Наказ МОЗ України від 10.07.2007 № 378 «Про затвердження форм звітності з питань охорони здоров'я та інструкцій щодо їхнього заповнення» [Текст]: наказ МОЗ України. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua

7. Ткаченко В. І. Розробка та впровадження уніфікованого та локального протоколів з надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу на етапі первинної медичної допомоги : (методичні рекомендації) / В. І. Ткаченко. – Київ, 2014. – 96 с.

ANALYSIS OF PREVALENCE AND INCIDENCE OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS AMONG PEOPLE OF UKRAINE AND KYIV REGION FOR 2004–2013 YEARS

©V. I. Tkachenko[1], N. V. Vydyborets[2], O. F. Kovalenko[2]

National Medical Academy of Postgraduate Education by P. L. Shupyk[1]
ME of KRC «Kyiv Regional Clinical Hospital»[2]

SUMMARY. The incidence and prevalence of diabetes in the world has a stable dynamics of growth. The aim of study - to analyze the prevalence and incidence of diabetes and its complications among the population of Ukraine and Kyiv region for 2004–2013 years. Materials and Methods: data of statistical reports of medical establishments were analyzed according to the forms of order of Ministry of Health of Ukraine from 10.07.2007 № 378. Statistical analysis - using Excel 2007, SPSS, Statistica 6.0. Results. For 10 years (2004–2013 gg.) growth rate of diabetes prevalence was 43 % in Ukraine, and 42.6 % in Kyiv region. Value of diabetes incidence (detection) for 2004–2013 in Ukraine grew on 41.9 % and in the Kyiv region on 38.4 %. During the 2004–2013 years the prevalence of diabetes complications in Ukraine increased on 43.1 %, in the Kyiv region on 54.4 %, when the incidence of complications in the Kyiv region grew on 20.3 % (in Ukraine on 49.5 %), indicating a lack of detection of complications in patients. Conclusions. The prevalence and incidence of diabetes and its complications show the lack of screening, primary and secondary prevention of the disease, which leads to early disability, reduce quality of care and increase costs of health care. Implementation of new protocol, which hence the increasing role of the primary care physician in primary and secondary prevention of diabetes, will lead to improvement of prevention and detection of diabetes and its complications, will improve the quality of diabetes care if additional measures of organization and equipment of primary care, doctors additional training are conducted.

KEY WORDS: віabetes, complications, incidence, prevalence, Ukraine, Kyiv region, 2004–2013 years.

Отримано 25.11.2014

Огляди літератури, ***оригінальні дослідження,*** *погляд на проблему*

УДК 617.713–001–06:612–017.1]–092.9

ОСОБЛИВОСТІ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ КЕРАТОКСЕНОІМПЛАНТАТОМ

©М. В. Турчин

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

РЕЗЮМЕ. У статті наведені дані про особливості змін імуноглобулінів класів А, М, G і циркулюючих імунних комплексів в динаміці експериментальної механічної непроникаючої травми рогівки та її корекції кератоксеноімплантатом. Встановлено виражені порушення гуморального імунітету, які супроводжуються пригніченням й виснаженням сироваткових імуноглобулінів у перші 7 діб посттравматичного періоду з поступовою їх нормалізацією до кінця експерименту за умови консервативного лікування травми. Хірургічна корекція травми рогівки ксенокератоімплантатом зумовлює активацію неспецифічної резистентності організму у перші 7 діб експерименту, яка проявляється достовірно вищою концентрацією IgA, IgM, IgG і циркулюючих імунних комплексів з поступовим зниженням факторів гуморального імунітету на 14–21 доби.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: травма, рогівка, імуноглобуліни, ксенокератоімплантат.

Вступ. Неухильне зростання травматизму, збільшення соціальної нестабільності, військові події, погіршення криміногенної ситуації, падіння загального рівня культури, збільшення ступеня людської агресії призводять до різкого збільшення кількості хворих з травматичними ушкодженнями [1]. Згідно з даними ряду авторів, до 2020 року на планеті очікується зниження смертності від інфекційних захворювань та перинатальної патології поряд з різким її збільшенням у результаті транспортних аварій, насильства і воєн [2].

Одне з перших місць у структурі первинної інвалідності осіб молодого віку займає очний травматизм [3]. Розповсюдженість травм органа зору в середньому в Україні становить 24,5 випадків на 10000 населення, при цьому патологія рогівки входить до трійки основних чинників втрати зору, частка якої становить 6,6–39,3 % [4]. Травми очей зазвичай супроводжуються порушеннями в імунній системі як на рівні пошкодженого органа, так і всього організму. Ці порушення, в свою чергу, впливають на перебіг посттравматичного періоду і формування ускладнень. Не дивлячись на застосування сучасних методів лікування, нерідко у хворих спостерігається розвиток ускладнень у вигляді кератитів, рецидивуючої ерозії, помутніння і виразкування рогівки, що вимагає подальшого вдосконалення медикаментозної терапії [5, 6]. Перспективним у цьому напрямку є хірургічний метод у вигляді пересадки донорської рогівки (часткової, повної, пошарової, наскрізної) з метою радикального видалення запального комплексу з ураженої рогівки [7, 8]. В останні роки нами проведені експериментальні дослідження потенційних можливостей використання для кератопластики свинячої рогівки, яка за своїми морфологічними й імунологічними властивостями є достатньо наближеною до рогівки людини. При розробці кріоліофілізованого кератоксеноімплантата, який зареєстрований МОЗ України як виріб медичного призначення «кератоксеноімплантат» (номер державної реєстрації 9967/2010), враховано багаторічний досвід виготовлення і клінічного застосування кріоліофілізованої шкіри (свині) як ксеноімплантата для лікування опечених хворих [9].

Метою нашого дослідження було встановити особливості змін імуноглобулінів класу А, М, G і циркулюючих імунних комплексів в динаміці експериментальної механічної непроникаючої травми рогівки та її корекції кератоксеноімплантатом.

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили на статевозрілих кролях породи «Шиншила» масою від 2,5 до 3,0 кг у відповідності з Женевською конвенцією «International Guiding principles for Biochemical research involving animals» (Geneva, 1990) та згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001). Кролі отримували повноцінне збалансоване харчування і перебували в належних санітарно–гігієнічних умовах віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Тварин поділили на три групи: контрольна група – інтактні тварини (10 кролів); перша дослідна група – непроникаюче поранення та консервативне лікування, термін спостереження 3, 7, 14 та 21 доба після травми (40 кролів); друга дослідна група – непроникаюче поранення та корекція кератоксеноімплантатом, термін спостереження 3, 7, 14 та 21 доба після травми (40 кролів).

Експериментальну модель пошкодження рогівки відтворювали на обох очах тварини під місцевою епібульбарною анестезією 0,5 % розчином

алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну 1,0 мл. Трепаном діаметром 7 мм у верхній половині рогівки наносили концентричну епітеліальну насічку, в межах якої одноразовим офтальмологічним скальпелем видаляли епітелій разом з переднім шаром строми рогівки (викроювали клапоть товщиною до 0,2 мм). Контроль відтворення ерозії здійснювали методом фарбування рогівки 0,5 % розчином флуоресцеїну.

Корекцію травми проводили консервативним та оперативним способами. Консерватино – інстиляція розчину антибіотика фторхінолонового ряду – Вігамокс (1 крапля 3 рази на день), корнеопротектора – корнерегель 4 рази на день. Хірургічну корекцію травми здійснювали закриттям дефекту рогівки ксенокератоімплантатом, пришиванням його в 4 місцях (на 12, 15, 18 та 21 годинах) до склери через кон'юнктиву за допомого атравматичної голки 8/0 нейлон. Протягом терміну спостереження проводилась інстиляція розчину антибіотика фторхінолонового ряду – Вігамокс (1 крапля тричі на день).

Виробництво кріоліофілізованого ксенокератоімплантата здійснено за технологією, розробленою спільно Тернопільським державним медичним університетом імені І. Я. Горбачевського й Одеським інститутом очних хвороб та тканинної терапії імені акад. В. П. Філатова АМН України (Пат. 52278 U, 2010). Технологічні етапи полягають у видаленні рогівки у щойно забитої свині, обробці за відповідних умов кріопротектором, консервуванні при наднизькій температурі (–196 °С), вакуумному висушуванні, проходженні технологічного контролю, пакуванні виробу та його стерилізації радіаційним методом.

В умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (25 мг/кг) у кролів з крайової вени вуха забирали кров, після чого виводили з експерименту методом повітряної емболії. Рівні імуноглобулінів класу А (IgA), М (IgM), G (IgG) визначали за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT–Fax з використанням наборів реагентів «GeneTex» (США) згідно з інструкціями фірми-виробника. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали методом преципітації у розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 D [10].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» (Microsoft, США) та «STATISTICA» 6.0. («Statsoft», США) з використанням параметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (М), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Вивчення концентрації імуноглобулінів сироватки крові основних класів – А, М і G – у посттравматичному періоді непроникаючої механічної травми рогівки виявило їх суттєві зміни у 1-ій дослідній групі у всі терміни спостереження (табл. 1). Так, вже через 3 доби експерименту відмічалось статистично значиме зменшення рівнів IgA на 16,3 %, IgM – на 69,8 % й IgG – на 53,5 % стосовно контролю, які досягли максимально низьких цифр через 7 діб після змодельованої травми на фоні консервативного лікування ($p<0,05$). Зменшення концентрації Ig A свідчить про недостатність гуморального та місцевого імунітету, порушення синтезу або посилення їх катаболізму, а також абсорбцію на імунних комплексах. Зниження кількості Ig G указує на виразну активацію імунних реакцій в організмі, яка значно послабляються в результаті надмірного ендотоксикозу в процесі захворювання [11].

Таблиця 1. Особливості гуморальної ланки імунного захисту та ЦІК у сироватці крові кролів в посттравматичному періоді за умови консервативного лікування (M±m)

Показник	Контроль (n=10)	3 доба (n=10)	7 доба (n=10)	14 доба (n=10)	21 доба (n=10)
Ig A, пг/мл	1,02±0,03	0,85±0,03*	0,64±0,02* p1<0,05	0,95±0,02 p1<0,05 p2<0,05	1,00±0,03 p1<0,05 p2<0,05 p3>0,05
Ig M, пг/мл	2,06±0,03	0,62±0,02*	0,48±0,02* p1<0,05	0,57±0,02* p1>0,05 p2<0,05	0,64±0,02* p1>0,05 p2<0,05 p3<0,05
Ig G, пг/мл	3,98±0,02	1,85±0,03*	1,51±0,03* p1<0,05	2,25±0,04* p1<0,05 p2<0,05	2,68±0,04* p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05

Примітки: тут і в наступних таблицях: * – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами ($p<0,05$), p1 – достовірність відмінностей між даними через 3 доби та іншими термінами спостереження, p2 – достовірність відмінностей між даними через 7 діб та іншими термінами спостереження, p3 – достовірність відмінностей між даними через 14 діб та іншими термінами спостереження.

Традиційна терапія експериментальної непроникаючої механічної травми рогівки супроводжувалася позитивною динамікою вмісту сироваткових імуноглобулінів, більш вираженою для IgA, рівень якого до кінця експерименту повертався до нормальних значень, тоді як вміст IgM був на 68,8 % й IgG – на 33,2 % нижчий контролю (табл. 1). Наявність дисімуноглобулінемії дає підставу стверджувати, що пригнічення й виснаження факторів гуморального імунітету призводить до зниження імунологічної реактивності організму.

Проведення хірургічної корекції травми рогівки ксенокератоімплантатом супроводжувалося достовірним підвищенням концентрації імуноглобулінів сироватки крові основних класів у посттравматичному періоді непроникаючої механічної травми рогівки у 2-ій дослідній групі у всі терміни спостереження (табл. 2). Рівень сироваткових імуноглобулінів набував максимальних значень через 7 діб моделювання травми, при цьому концентрація IgA перевищувала початковий рівень у середньому в 2,6 раза, IgM – 1,4 раза й IgG – 3,2 раза ($p<0,05$). Слід зазначити, що вміст IgA у сироватці крові через 7 діб посттравматичного періоду за умови хірургічної корекції практично не відрізнявся від отриманих даних на 3-тю добу, тоді як рівень IgM й IgG зростав відповідно на 10,4 % і 7,4 % ($p<0,05$). Через 14 діб модельованої травми та хірургічної корекції травми рогівки ксенокератоімплантатом відмічалося зниження вмісту сироваткових імуноглобулінів, які на момент закінчення експерименту були статистично значимо менші отриманих даних через 14 діб, проте перевищували верхню межу норми ($p<0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Особливості гуморальної ланки імунного захисту та ЦІК у сироватці крові кролів в посттравматичному періоді за умови хірургічної корекції ксенокератоімплантатом (M±m)

Показник	Контроль (n=10)	3 доба (n=10)	7 доба (n=10)	14 доба (n=10)	21 доба (n=10)
Ig A, пг/мл	1,02±0,03	2,62±0,02*	2,65±0,01* p1>0,05	2,23±0,05* p1<0,05 p2<0,05	2,12±0,02* p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Ig M, пг/мл	2,06±0,03	2,70±0,02*	2,98±0,03* p1<0,05	2,57±0,02* p1<0,05 p2<0,05	2,26±0,04* p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05
Ig G, пг/мл	3,98±0,02	11,91±0,28*	12,79±0,13* p1<0,05	8,32±0,14* p1<0,05 p2<0,05	7,92±0,11* p1<0,05 p2<0,05 p3<0,05

Порівнюючи отримані дані у 1-ій і 2-ій дослідних групах можна говорити про те, що при непроникаючій механічній травмі рогівки у кролів відбувається пригнічення й виснаження факторів гуморального імунітету у перші 7 діб посттравматичного періоду з поступовою нормалізацією сироваткових імуноглобулінів до кінця експерименту.

Хірургічна корекція травми рогівки ксенокератоімплантатом зумовлювала активацію неспецифічної резистентності організму вже через 3 доби моделювання патологічного процесу, яка проявлялась достовірно вищою концентрацією IgA, IgM й IgG проти даних 1-ої дослідної групи й контролю ($p<0,05$), з поступовою депресією факторів гуморального імунітету, починаючи з 14-ої доби і до кінця експерименту (рис. 1–3). Потрібно відмітити, що через 21 добу спостереження концентрація імуноглобулінів IgA, IgM й IgG 2-ої дослідної групи перевищувала відповідно у 2,1; 3,5 і 3,0 раза показники 1-ої групи ($p<0,05$).

Одним з індикаторів стану імунного статусу організму і розвитку аутоімунних процесів є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в крові. Традиційна терапія експериментальної непроникаючої механічної травми рогівки супроводжувалася значимим зростанням даного показника через 3 доби ((184,95±0,46) ум.од.) і 7 діб ((135,95±0,64) ум. од.) експерименту відносно контролю ((113,80±0,71) ум. од.) ($p<0,05$) з наступною нормалізацією рівня ЦІК через на 14-ту добу спостереження ((114,48±0,73) ум. од.). Різке зростання вмісту ЦІК у сироватці крові за умов модельованої травми у перші 7 діб можна розцінити як захисно-компенсаторну реакцію, що направлена на зв'язування надлишку циркулюючих антигенів з наступним виснаженням компенсаторних механізмів на 14-ту добу.

Проведення хірургічної корекції травми рогівки ксенокератоімплантатом супроводжувалося достовірним зростанням ЦІК через 3 і 7 діб експерименту приблизно в 1,6 раза відносно контролю, що ми пов'язуємо з потенціюванням компенсаторних механізмів, спрямованих на посилення елімінації антигенів шляхом утворення ЦІК. Потрібно зазначити, що даний показник у 2-ій дослідній групі перевищував через 3 доби експерименту на 15,9 % і через 7 діб – на 35,8 % дані 1-ої дослідної

групи у ці ж терміни спостереження (p<0,05). За умови змодельованої травми на тлі хірургічної корекції виявлено позитивну динаміку, що проявлялась достовірним зниженням рівня ЦІК через 14 діб експерименту ((93,65±0,80) ум. од.) стосовно попередніх груп спостереження.

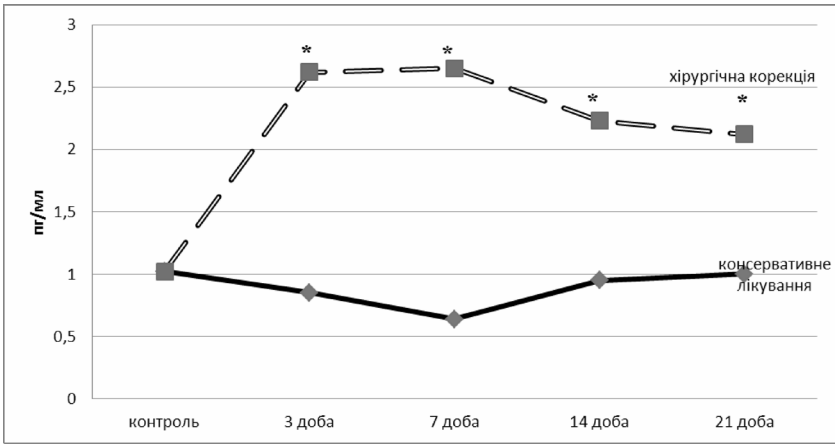


Рис. 1. Зіставлення рівня IgA у сироватці крові кролів у посттравматичному періоді за умови консервативного і хірургічного лікування.

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – достовірність відмінностей між дослідними групами за умови консервативного і хірургічного лікування в однаковий термін спостереження (p<0,05).

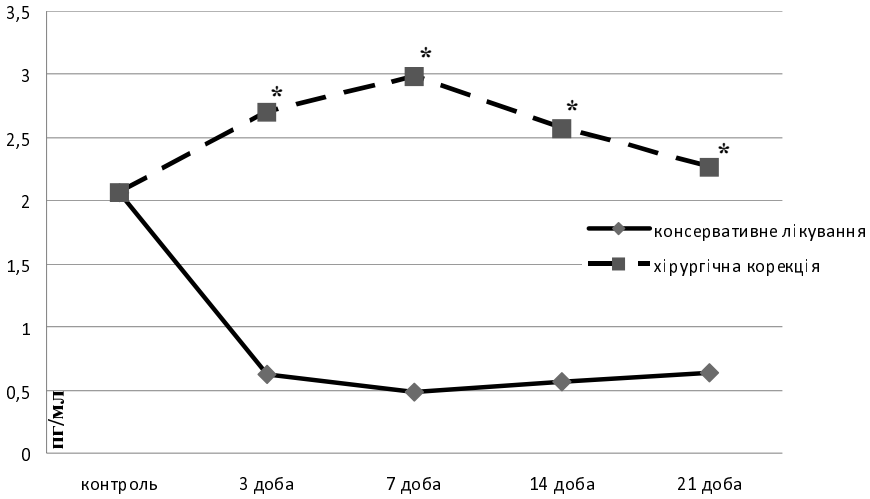


Рис. 2. Зіставлення рівня IgM у сироватці крові кролів в посттравматичному періоді за умови консервативного і хірургічного лікування.

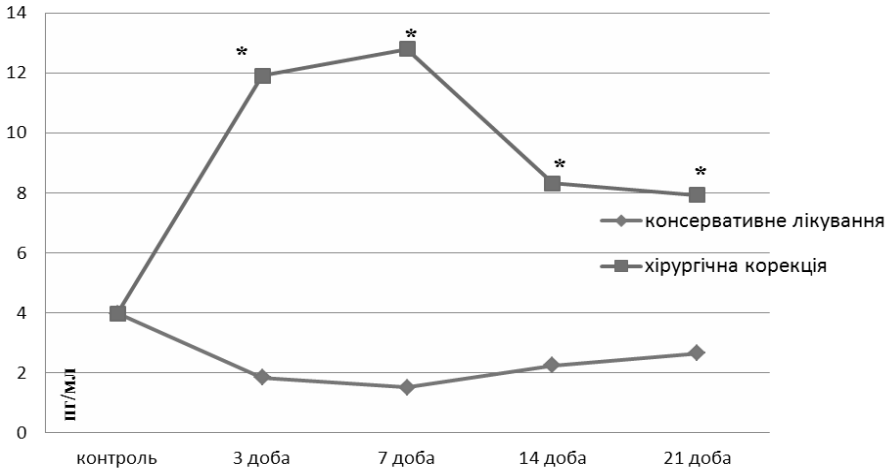


Рис. 3. Зіставлення рівня IgG у сироватці крові кролів в посттравматичному періоді за умови консервативного і хірургічного лікування.

Висновки. 1. За умови експериментальної непроникаючої механічної травми рогівки відмічаються виражені порушення гуморального імунітету, які супроводжуються пригніченням рівня сироваткових імуноглобулінів у перші 7 діб посттравматичного періоду з поступовою їх нормалізацією до кінця експерименту.

2. Проведення хірургічної корекції травми рогівки ксенокератоімплантатом зумовлює активацію неспецифічної резистентності організму у перші 7 діб експерименту, яка проявляється достовірно вищою концентрацією IgA, IgM, IgG і циркулюючих імунних комплексів з поступовим зниженням факторів гуморального імунітету на 14–21 доби.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні цитокінового профілю сироватки крові та водянистої вологи ока за умови експериментальної непроникаючої механічної травми рогівки на фоні хірургічної корекції ксенокератоімплантатом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сравнительная оценка иммунологической реактивности при сочетанной травме глаза / Э. М. Касимов, И. А. Заргарли, И. К. Намазова, С. Р. Меджидова // Офтальмология. – 2011. – № 3 (7). – С. 50–55.

2. Закрытая сочетанная вертеброабдоминальная травма [Текст] / С. З. Горшков, В. С. Волков, М. Н. Елизаров, В. И. Сенченко // Медицинская помощь. – 2005. – № 2. – С. 35–40.

3. Либман Е. С. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Вестник офтальмологии. –2006. – № 1. – С. 35–37.

4. Чуднявцева Н. А. Восстановительное лечение больных с травмами глаза, осложненными иридодиализом / Н. А. Чуднявцева // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 1. – С.102–105.

5. Сакович В. М. Клінічна оцінка ефективності застосування оксигенації в лікуванні травматичних кератитів / В. М. Сакович, Т. О. Острікова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – № 4 (44), Т. 13. – С. 54–57.

6. Каспарова Е. А. Лечение рецидивирующей эрозии роговицы / Е. А. Каспарова, Пур Акбариан Ниаз // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 2. – С. 54–56.

1. Грищенко В. Клітинної і тканинної трансплантації / В. Грищенко // Вісник НАН України. – 2002. – № 1. – С. 1–7.

8. Новицкий И. Я. Место трансплантации амниотической оболочки в лечении заболеваний роговицы, сопровождающихся ее неоваскуляризацией / И. Я. Новицкий // Вестн. офтальмол. – 2003. – № 6. – С. 9–11.

9. Пасєчнікова Н. В. Експериментальне обґрунтування і перший досвід використання ксенорогівки при лікувально-тектонічній кератопластиці у хворих із виразками рогівки різної етіології / Н. В. Пасєчнікова, С. А. Якименко, В. В. Бігуняк, М. В. Турчин / Газета «Новости медицины и фармации». Офтальмология. – 2012. – № 417. – Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/28928

10. Фролов В. М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов, их диагностическое и прогностическое значение / В. М. Фролов, В. Е. Рычнев, Н. А. Пересадин // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159–161.

11. Богданова І. В. Цитокіновий та імуноглобуліновий профілі сироватки крові хворих на хворобу Паркінсона / І. В. Богданова // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 1 (70). – С. 5–7.

PECUILARITIES OF HUMORAL IMMUNITY IN CASE OF EXPERIMENTAL NONPENETRATIVE MECHANICAL TRAUMA OF CORNEA AND ITS CORNEAL KSENOIMPLANT CORRECTION

©M. V. Turchyn

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The article presents information about the immunoglobulin A, M, G and circulating immune complexes changes in dynamics of experimental nonpenetrative mechanical trauma of cornea and its corneal ksenoimplant correction. It was found the disorders of human humoral immunity, accompanied by inhibition and depletion of serum immunoglobulins in the first 7 days of post-traumatic period with gradual normalization to the 21 day of the experiment in case of conservative treatment of trauma. Surgical correction of corneal injury by ksenokeratoimplantat leads to activation of nonspecific resistance of the organism during the first 7 days of the experiment, which shows significantly higher concentrations of IgA, IgM, IgG and circulating immune complexes with a gradual reduction factors of humoral immunity in 14–21 days.

KEY WORDS: trauma, cornea, immunoglobulins, ksenokeratoimplant.

Отримано 12.11.2014

УДК 615.322:582.681.71:543.544.32

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК СИРОВИНИ ОГІРКА ПОСІВНОГО

©Ю. А. Федченкова, О. В. Гамуля, О. П. Хворост

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РЕЗЮМЕ. Для оновлення сировинної бази та створення нових вітчизняних лікарських препаратів більш детальне вивчення хімічного складу поширеної культивованої рослини огірка посівного є актуальним. За допомогою ВЕРХ проведено вивчення якісного складу та кількісного вмісту ряду груп фенольних сполук листя та стебла огірка посівного. В листі виявлено розмаринову кислоту (0,091 %), також знайдено флавонові аглікони апігенин (0,02 %) та лютеолін (0,24 %). У стеблі досліджуваної рослини знайдений флавоновий аглікон апігенін (0,004 %) у незначній кількості.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: огірок посівний, стебло, листя, фенольні сполуки, ВЕРХ.

Вступ. Огірок звичайний, або огірок посівний (лат. *Cucumis sativus L.*) – однорічна трав'яниста рослина родини Гарбузові (*Cucurbitaceae*), яка здавна відома як овочева культура та культивується по всій земній кулі [1]. В дикорослому стані зустрічається на своїй Батьківщині – північно-західній Індії [2].

Про цілющі властивості плодів огірка посівного згадують в багатьох лікарських порадниках–травниках [3] як сировину, що має сечогінні, жовчогінні й м'які послаблюючі властивості, збуджує апетит, підсилює виділення шлункового соку, сприяє засвоєнню жирів і білків. Споживання свіжих плодів огірка показане при захворюваннях серцево-судинної системи і нирок, при запорах і атонії кишечника, при ожирінні. Також сировину огірка посівного широко використовують в дерматології й косметології. Креми, лосьйони, маски, пудра або свіжий сік з плодів огірка мають відбілюючу, освіжаючу, тонізуючу дію на шкіру обличчя. Огірковим соком виводять веснянки, лікують сонячні опіки [4].

Хімічний склад та використання в народній медицині плодів огірка посівного досить вивчені [4, 5], але відомості в цих аспектах про стебла та листя цієї рослини дуже фрагментарні. Зважаючи на це, більш детальне вивчення хімічного складу стебла та листя огірка посівного та створення нових лікарських засобів на їх основі є актуальним.

Мета роботи – дослідження фенольних сполук листя та стебла огірка посівного.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом вивчення було листя та стебло огірка посівного сорту «Джерело», заготовані після повного розгортання листкової пластинки (кінець травня – початок червня) в Харківській області. Пробопідготовка: сировину подрібнювали, відбирали біля 1,0 г (точна наважка), вміщували в круглодонну колбу ємністю 100 мл, екстрагували протягом 15 хв 50,0 мл 90% метанолу на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником при перемішуванні. Після цього пробу обробляли ультразвуком протягом 10 хв, відфільтровували від часток сировини, фільтрат кількісно переносили в мірну колбу ємністю 100 мл, об'єм розчину доводили до мітки 60 % метанолом [6]. Дослідження проводили за допомогою обернено-фазної хроматографії, використовували хроматографічну колонку Supelco Discovery C_{18} розміром 250×4,6 мм із сорбентом: силікагель, модифікований октадецильними групами, діаметр зерен 5 мкм. Як рухому фазу використовували: сольвент А—0,005 N ортофосфорна кислота та сольвент В—ацетонітрил. Режим хроматографування: максимальна швидкість подачі рухомої фази 0,8 мл/хв, робочий тиск елюента 156 bar; температура термостата колонки 25 °С; об'єм введеної проби 5–20 мкл, час хроматографування – 60 хв. Час сканування 0,6 с, діапазон детектування – 190–400 нм. Режим елюювання – градієнтний: для гідроксикоричних кислот: 0 хв. 95 % сольвента А, 5 % сольвента В, 8 хв 2 % сольвента А, 8 % сольвента В, 15 хв 90 % сольвента А, 10 % сольвента В, 30 хв 80 % сольвента А, 20 % сольвента В, 40 хв 60 % сольвента А, 40 % сольвента В, 41–42 хв. 25 % сольвента А, 75 % сольвента В, 43–50 хв. 95 % сольвента А, 5 % сольвента В, довжина хвилі 320, 330 нм;

для флавоноїдів: 0 хв 88 % сольвента А, 12 % сольвента В, 30 хв 75 % сольвента А, 25 % сольвента В, 33 хв 75 % сольвента, 25 % сольвента В, 38 хв 70 % сольвента, 30 % сольвента В, 40 хв 60 % сольвента А, 40 % сольвента В, 41 хв 20 % сольвента А, 80 % сольвента В, 49 хв 88 % сольвента А, 12 % сольвента В, довжина хвилі 255 нм.

Результати й обговорення. Результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту ряду груп фенольних сполук листя та стебла огірка посівного наведено в таблиці.

В листі огірка посівного знайдено розмаринову кислоту (0,091 %), а також флавонові аглікони апігенін (0,02 %) та лютеолін (0,24 %).

У стеблі рослини, що вивчалася, знайдений флавоновий аглікон апігенін (0,004 %) (таблиця).

Висновки: 1. За допомогою ВЕРХ вивчено фенольний склад стебла та листя огірка посівного (знайдено, відповідно, не менш 1 та 3 сполук).

Таблиця. Якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук в сировині огірка посівного

№ з/п	Назва сполуки	Час утримки, хв	Вміст	
			мг/л	%
Листя				
1	Розмаринова кислота	39,26	18,25	0,091
2	Апігенін	18,54	8,96	0,02
3	Лютеолін	13,47	0,95	0,24
Стебла				
1	Апігенін	11,66	1,44	0,004

2. Домінуючою фенольною сполукою в листі огірка посівного був лютеолін (0,24 %), найнижчий вміст притаманний апігеніну (0,02 %).

3. В стеблі огірка посівного знайдено незначний відсоток апігеніну (0,004%).

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи те, що домінуючою речовиною фенольної природи в листі огірка посівного є лютеолін, який має антиоксидантну, протизапальну, протипухлинну та імуномодулюючу дію, доцільно було б отримати субстанцію з листя огірка посівного та дослідити фармакологічну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Schaefer H. The Families and Genera of Vascular Plants. Cucurbitaceae / H. Schaefer, S. S. Renner. – London, New York : Springer, 2011. – Vol. 10. – P. 112–174.

2. Lim T. K. Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants / T. K. Lim. – Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer, 2012. – Vol. 2. Fruits. – P. 239–249.

3. Данников Н. И. Основные лекарственные средства народной медицины / Н.И. Даников – М.: ИКТЦ «ЛАДА», 2011. – С. 194–208.

4. A review on Cucumis sativus (Cucumber) / S. Pritesh, D. Swati, Dr. J. Yadunath, Dr. K. Vilasrao // Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry Year. – 2013. – Vol. 5, Issue 2 – P. 49–53.

5. Studies on the Chemical Constituents of Cucumber / H. Ben, L. Dadong, B. Ningsheng [et al.] // Natural Product Research & Development. – 2008. – Vol. 20, Issue 3. – P. 388.

6. Медведев Ю. В. Исследование содержания фенолокислот в лекарственном и пищевом растительном сырье методом ВЭЖХ : автореф. дис. … на соиск. ученой степ. канд. фармац. наук : 14.04.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» / Ю. В. Медведев; ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. – М., 2010. – 24 с.

STUDY OF PHENOLIC COMPOUNDS OF RAW MATERIAL CUCUMBER SEEDING

©Yu. A. Fedchenkova, O. V. Hamulya, O. P. Khvorost

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. In order to update the resource base for the creation of new domestic medicines, more detailed study of the chemical composition of the common cultivated plant cucumber is important. Using HPLC studied qualitative composition and quantitative content of a number of groups of phenolic compounds of leaves and stems of cucumber. In leaves rosmarinic acid (0.091 %) detected, as flavon aglycones apigenin (0.02 %) and luteolin (0.24 %) was found. In the studied plants stem flavon aglycone apigenin (0.004 %) was found.

KEY WORDS: cucumber seed, stem, leaves, phenolics, HPLC.

Отримано 30.10.2014

УДК 611.126-053.31:616-07

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН ПЕРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКОВИХ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В НОРМІ

©Л. Я. Федонюк*, Н. П. Пентелейчук, Б. І. Корильчук

**ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Буковинський державного медичного університету, м. Чернівці*

РЕЗЮМЕ. Метою дослідження було вивчити морфологічну будову сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця новонароджених дітей з використанням макроскопічного, світлооптичного, гістохімічного та імуногістохімічного методів. У результаті проведеного макроскопічного дослідження сердець новонароджених дітей нами було встановлено, що стулки мітрального та тристулкового клапанів серця зв'язані з відповідним соскоподібним м'язом за допомогою сухожилкових струн, які мали вигляд тонких фіброзних ниток. Методом світлової мікроскопії встановлено, що основу сухожилкової струни складає щільна оформлена волокниста сполучна тканина. Однак у товщі 28 % сухожилкових струн новонароджених дітей, окрім пучків колагенових волокон, зустрічались пучки серцевих м'язових клітин. При імуногістохімічному дослідженні сухожилкових струн спостерігалася позитивна реакція: CD34+; б SMA+ та NF+, що вказувало на присутність ендотелію, елементів гладкої м'язової тканини та нервових волокон у складі сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів серця плодів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сухожилкові струни, передсердно-шлуночкові клапани серця, новонароджені.

Вступ. Одне з перших місць серед причин смертності та інвалідності дітей посідають аномалії розвитку клапанів серця та їх структурних компонентів, які діагностуються як вроджені або набуті вади розвитку [1, 2, 3]. Клапанний апарат серця (КАС) є складним морфологічним комплексом, що виконує регуляторну функцію під час серцевого циклу. Ушкодження однієї зі складових даного комплексу призводить до появи патології КАС, що, в свою чергу, призводить до порушень гемодинаміки та біомеханіки серця в цілому [1, 3].

Особливу увагу КАС приділяють кардіологи та кардіохірурги, які займаються протезуванням клапанів [4, 5, 6, 7], оскільки їх будова впливає на нормальне функціонування КАС, що дозволяє прогнозувати кардіогемодинаміку.

Знання особливостей будови та топографії сухожилкових струн (СС) дітей, як одного із структурних компонентів КАС, значно покращать результати хірургічного лікування вад серця.

Мета дослідження: вивчення морфологічної будови сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця новонароджених дітей у нормі.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів були проведені на 52 передсердно-шлуночкових клапанах серця, взятих із сердець 26 новонароджених дітей (від народження до 28-ї доби життя), які померли від причин, не пов'язаних із патологією серцево-судинної системи.

Одержаний матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал зневоднювали та заливали у парафін і виготовляли серійні зрізи товщиною 10 мкм. Для вивчення сполучнотканинних і м'язових елементів СС проводили їх фарбування гематоксиліном і еозином методом Слінченко та Вейгерт–Ван-Гізон за стандартними методиками. Імуногістохімічні реакції проводили на парафінових зрізах із використанням маркерів CD34, б SMA, NF і системи візуалізації LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin) (Lab Vision).

Результати й обговорення. У результаті проведеного макроскопічного дослідження сердець новонароджених дітей нами було встановлено, що стулки мітрального клапана (МК) і тристулкового клапана (ТК) серця зв'язані з відповідним соскоподібним м'язом (СМ) за допомогою СС, які мали вигляд тонких фіброзних ниток.

Сухожилкові струни зазвичай починалися від верхівок СМ та фіксувались до стулок передсердно-шлуночкових клапанів (ПШК) серця. Більша частина (62 %) СС, що брали початок від СМ, кріпилися до вільного краю стулок ПШК серця (рис. 1).

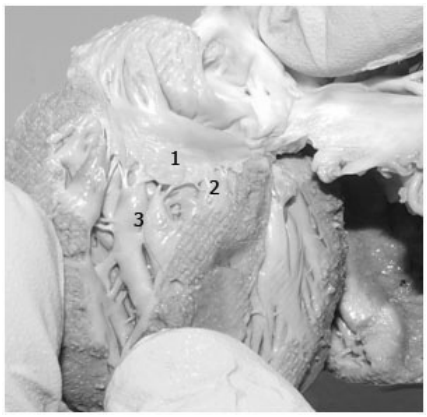


Рис. 1. Мітральний клапан серця мертвонародженої дитини. Макропрепарат. 1 – стулка клапана; 2 – сухожилкові струни; 3 – соскоподібний м'яз.

30 % СС, що брали початок від СМ, кріпилися до шлуночкової поверхні стулок клапанів серця. Також зустрічалися поодинокі СС, які кріпилися до базальної частини шлуночкової поверхні стулок клапана. Вони прикріплювалися до стулок приблизно на 2 мм від ділянки фіброзного кільця.

У серцях новонароджених дітей спостерігались СС, які фіксувалися, як до вільного краю, так і до шлуночкової поверхні стулки одночасно, що склало 8 % від загальної кількості досліджуваних СС клапанів серця новонароджених.

На основі макроскопічного дослідження сердець новонароджених дітей встановлено, що при з'єднанні зі стулкою клапана, СС на своєму шляху галузилися на струни першого, другого та третього порядків розсипним або дихотомічним способом. Тому до стулки клапана кріпилася значно більша кількість СС, ніж відходила від СМ.

Кількість сухожилкових струн прямо пропорційно залежала від кількості соскоподібних м'язів – чим більше СМ, тим більша кількість СС від них відходить. При малій кількості СМ спостерігалось зменшення кількості СС.

У результаті проведених досліджень було відмічено, що у лівому шлуночку серця новонароджених дітей від переднього СМ до передньої стулки МК відходило в середньому (4,1±0,19) СС першого порядку; СС другого порядку в середньому налічувалося (14,7±1,3); СС третього порядку в середньому налічувалося (20,0±1,74). СС першого порядку, що йшли від заднього СМ до задньої стулки МК, у середньому налічувалося (5,9±0,52); СС другого порядку в середньому налічувалося (22,1±1,84); СС третього порядку в середньому налічувалося (36,2±3,12).

У правому шлуночку серця новонароджених дітей від переднього СМ до передньої стулки ТК відходило в середньому (2,0±0,8) СС першого порядку; СС другого порядку в середньому налічувалося (14,2±1,2); СС третього порядку в середньому налічувалося (20,0±1,74). СС першого порядку, що йшли від заднього СМ до задньої стулки ТК, у середньому налічувалося (2,8±0,21); СС другого порядку в середньому налічувалося (6,4±0,48); СС третього порядку в середньому налічувалося (12,4±1,14). Кількість СС першого порядку, що відходили від перегородкового СМ до перегородкової стулки ТК, в середньому налічувала (3,2±0,19); СС другого порядку в середньому налічувалося (8,8±0,65); СС третього порядку в середньому налічувалося (16,2±1,43).

При вивчені довжини СС МК серця новонароджених встановлено, що довжина СС першого порядку, що йшли до передньої стулки, у середньому складала – (0,4±0,003) см; довжина СС, що йшли до задньої стулки – (0,3±0,03) см.

У ТК серця новонароджених дітей, довжина СС першого порядку, що йшли до передньої стулки, у середньому складала – (0,4±0,03) см; довжина СС, що йшли до задньої стулки – 0,4±0,003 см; довжина СС, що йшли до перегородкової стулки – (0,3±0,001) см.

При вивченні СС ПШК серця новонароджених дітей за допомогою методу світлової мікроскопії встановлено, що поверхня СС вкрита ендокардом, що складається з поверхневого шару ендотеліоцитів, які лежать на базальній мембрані.

При проведенні імуногістохімічних досліджень СС із використанням антитіл до CD34 (клон QBEnd 10, фірми DAKO) мала місце яскраво виражена позитивна реакція (+++) ендотеліальних клітин.

Під шаром ендотелію, що вкривав СС, розташовувався підендотеліальний шар, у якому ідентифікувались тонкі еластичні волокна, що формували сітку.

При використанні світлооптичного методу дослідження СС МК та ТК новонароджених дітей встановлено, що основу СС складає щільна оформлена волокниста сполучна тканина, до складу якої входять волокна, клітини фібробластичного ряду та аморфний компонент міжклітинної речовини.

За допомогою імуногістохімічного методу дослідження з моноклональними антитілами до актину гладких міоцитів (клон 1A4, фірми DAKO) у товщі СС, а також у підендотеліальному шарі виявлялись клітини полігональної форми, які рівномірно розташовувались у товщі СС (рис. 2).

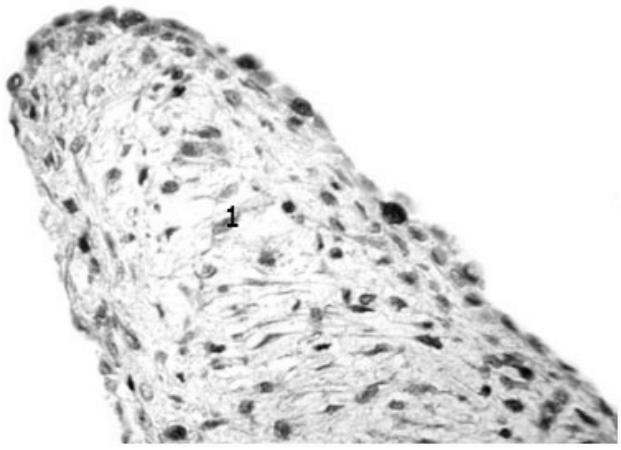


Рис. 2. Фрагмент сухожилкової струни тристулкового клапана новонародженої дитини, 1 – актинвмісні клітини, 15 день. ІГХ-метод, smooth muscle actin (клон 1A4*)*. Мікрофотографія. Зб.: об. 20^{x}, ок. 10^{x}:

Актинвмісні клітини мали видовжену форму з довгими тонкими відростками, які у вигляді сітки пронизували весь матрикс СС і знаходились з ним у тісному зв'язку, особливо з колагеновими волокнами міжклітинної речовини. Отриману картину

можна розцінити як яскраво виражену позитивну реакцію (+++). Дані клітини мали схожість як з гладкими міозитами, так і з міофібробластами, тому вони ідентифіковані як міофібробласти, що здатні до скорочення.

На гістологічних зрізах СС ПШК серця новонароджених дітей у складі міжклітинної речовини сполучної тканини виявлялись паралельно та прямолінійно спрямовані пучки колагенових волокон, між якими залягали ряди клітин фібробластичного ряду (рис. 3).

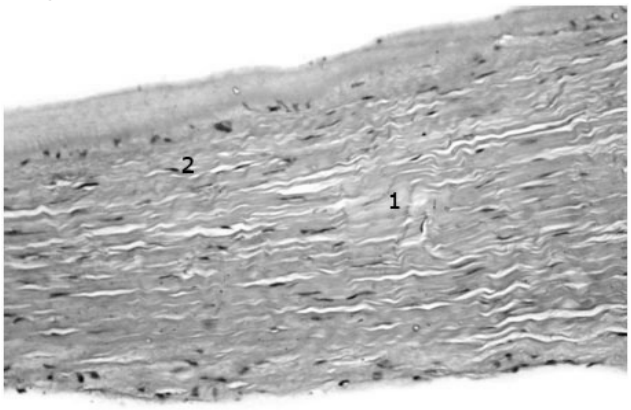


Рис. 3. Поздовжній зріз сухожилкової струни мітрального клапана новонародженої дитини, 23 день. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: об. 15^x, ок. 10^x: 2 – колагенові пучки; 3 – клітини фібробластичного ряду.

Клітини характеризувалися центрально розташованими видовженої форми ядрами, які були орієнтованими паралельно пучкам колагенових волокон уздовж осі СС. Периферійні відділи цитоплазми клітини утворювали потовщені пластинчасті вирости, які охоплювали пучки колагенових волокон.

У товщі сухожилкових струн новонароджених дітей, що склало 28 % від загальної кількості досліджуваного матеріалу, окрім пучків колагенових волокон, зустрічались пучки серцевих м'язових клітин – кардіоміоцитів, об'єднаних в тяжі округлої форми. Кількість м'язових клітин зменшувалась у напрямку до стулок (рис. 4).

При імуногістохімічному методі дослідження із застосуванням моноклональних антитіл до актину гладких міоцитів (клон 1A4, фірми DAKO) у складі сухожилкових струн ПШК серця новонароджених дітей було виявлено гладкі міоцити в стінці кровоносних судин, що свідчить про їх належність до судин мікроциркуляторного русла – артеріол.

За допомогою імуногістохімічного методу дослідження з моноклональними антитілами до триплету білків нейрофіламентів NF (клон 2F11, фірми DAKO) у товщі СС МК та ТК серця новонароджених дітей було виявлено нервові волокна, які проникали у товщу струни разом із серцевими м'язовими волокнами та прошарками інтерстиційної сполучної тканини навколо стінки кровоносних судин, аж до стулок ПШК.

За допомогою тривимірної реконструкції СС новонароджених дітей при проведенні аналізу відносних площин структур СС встановлено, що площа центрального колагенового стриження у струнах в напрямку до стулок ПШК зменшується від 72,7 % до 64,8 % площа периферійно розташованої пухкої сполучної тканини у СС в напрямку до стулок клапана збільшується від 24,8 % до 32,6 %. Площа магістральних кровоносних судин у СС практично не змінювалася по всій довжині СС і середньому склала 2,5 %.

При дослідженні місця фіксації СС до СМ за допомогою світлової мікроскопії було виявлено, що колагенові волокна СС брали свій початок від верхівок СМ у вигляді хвилеподібних пучків, які чергувалися з поперечно посмугованими серцевими м'язовими волокнами, і, не перериваючись, переходили у СС, а надалі формували її товщу (рис. 5).

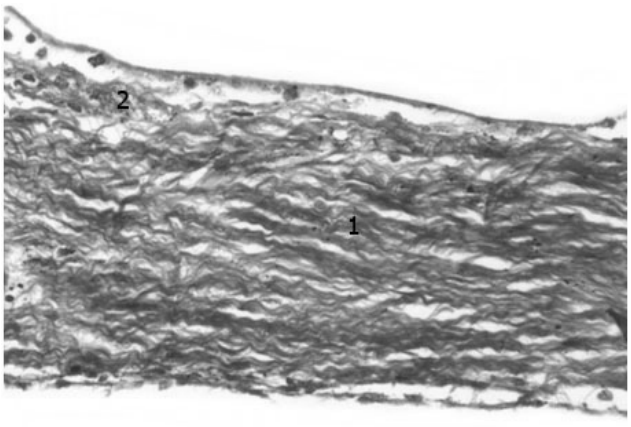


Рис. 4. Поздовжній зріз сухожилкової струни мітрального клапана новонародженої дитини, 26 день. Забарвлення за методом Слінченко. Мікрофотографія. Зб.: об. 20^x, ок. 10^x: 1 – пучки колагенових волокон; 2 – пучки серцевих м'язових клітин.

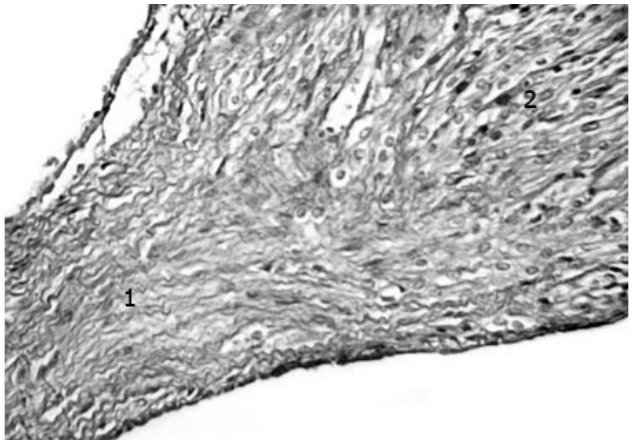


Рис. 5. Поздовжній зріз сухожилкової струни та соскоподібного м'яза мітрального клапана серця новонародженої дитини, 13 день. Забарвлення за методом Вейгерт-Ван-Гізон. Мікрофотографія. Зб.: об. 15^x, ок. 10^x: 1 – колагенові волокна; 2 – соскоподібний м'яз.

Колагенові пучки були орієнтовані поздовжньо, а м'язові пучки кардіоміоцитів мали тенденцію до дугоподібного закручення.

Висновки. Результати дослідження СС ПШК серця показали, що СС новонароджених дітей зазвичай починалися від верхівок СМ і фіксувалися до стулок ПШК, а саме до вільної, шлуночкової та базальної поверхонь стулок. Дослідження, виконані за допомогою світлової мікроскопії та імуногістохімічного методу дослідження, показали, що основу СС новонароджених складає щільна оформлена волокниста сполучна тканина. У товщі сухожилкових струн виявлені кардіоміоцити, кровоносні судини мікроциркуляторного русла та нервові волокна. Можна стверджувати, що сухожилкові струни ПШК серця новонароджених дітей належать до СС фіброзного та фіброзно-м'язового типів.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати щодо особливостей будови СС ПШК серця новонароджених сприятимуть удосконаленню діагностики вроджених вад серця, а також можуть служити морфологічною основою для удосконалення існуючих і розробки нових методів оперативних втручань на серці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Трисветова Е. Л. Малые аномалии сердца / Е. Л. Трисветова, А. А. Бова // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 1. – С. 9–15.

2. Макаров А. В. Вроджені вади серця / А. В Макаров, П. П. Сокур // Український медичний часопис. – 2003. – №5. – С. 122–125.

3. Вроджені вади серця у новонароджених: частота, структура, чинники їх виникнення / В. Галаган, О. Тимченко, Ю. Щербак [та ін.] // Современная педиатрия. – 2007. – № 2. – С. 177–178.

4. Зиньковский М. Ф. Клапаносохраняющие операции при врожденной недостаточности митрального клапана / М. Зиньковский, А. Пищурин, Р. Витовский // Серце і судини. – 2004. – № 2. – С. 53–60.

5. Кнышов Г. В. Кардиохирургия в Украине: прошлое, настоящее, будущее / Г. В. Кнышов // Серце і судини. – 2003. – № 1. – С. 8–14.

6. Anderson R. H. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited / R. H. Anderson, S. Y. Ho, A. E. Becker // Anatomical Record. – 2000. – Vol. 260. – P. 81–91.

7. Development of the atrioventricular valves: clinicomorphological correlations / M. Kanani, A. F. Moorman, A. C. Cook [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79, № 5. – P. 1797–1804.

MORPHOLOGICAL EXAMINATION OF TENDINOUS CORDS OF THE ATRIOVENTRICULAR HEART VALVES IN NEWBORNS WITHIN THE NORM

©L. Ya. Fedoniuk*, N. P. Penteleychuk, B. I. Korylchuk

**SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*
Bukovyna State Medical University, Chernivtsi

SUMMARY. The objective of the research was to study morphological structure of tendinous cords of the atrioventricular heart valves in newborns by means of macroscopic, light optic, histochemical and immunohistochemical methods. By means of macroscopic examination of newborn hearts we have found that the cusps of the mitral and tricuspid valves of the heart are connected by the appropriate papillary muscle with the help of tendinous cords looking like thin fibrous threads. The method of light microscopy detected that the basis of the tendinous cord consists of the thick formed fibrous connective tissue. Although, in the thickness of 28 % tendinous cords of newborns in addition to collagen bundles the bundles of cardiac muscular fibers were found. Immunohistologic examination of the tendinous cords found a positive reaction: CD34+; б SMA+ та NF+, which was indicative of the presence of the endothelium, elements of the smooth muscles and nerve fibers in the structure of the tendinous cords of the heart mitral and tricuspid valves.

KEY WORDS: tendinous cords, atrioventricular valves, newborns.

Отримано 29.10.2014

УДК 615.281+616-002.5+613.95

ВИВЧЕННЯ СОЦІАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДИТЯЧОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДЛЯ ПІДТВЕРДЖЕННЯ СТАТУСУ СОЦІАЛЬНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

©І. О. Федяк

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. За результатами аналізу гендерних, вікових ознак, місцевості проживання, організованості та стану родин дітей і підлітків, хворих на туберкульоз, можна представити портрет пацієнта. Якщо мова йде про дитину (0–14), то це може бути хлопчик чи дівчинка, переважно 11–14 років, які у 66 % випадках є учнями, у 34 % – дошкільнятками. Діти здебільшого походять зі сільської місцевості та у 69 % випадків є членами неблагополучних родин. Підлітки (15–17) з цією ж проблемою – це також у майже рівній ймовірності хлопець чи дівчина, старшого віку (38 % – 17 років), у 56 % випадків вихідці зі села і також в основному походять із соціально проблемних родин (72 %).
КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз у дітей та підлітків; гендерні, вікові, соціальні характеристики пацієнтів.

Вступ. Попри значущість, поняття «соціально небезпечні захворювання» має різне тлумачення у вітчизняному законодавстві. Так, у Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» до них віднесено туберкульоз, психічні, венеричні хвороби, СНІД, наркоманію, лепру, хронічний алкоголізм, карантинні захворювання [1]. Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб» містить розділ IV «Профілактика і надання медичної допомоги хворим на соціально небезпечні інфекційні хвороби (туберкульоз, інфекційні хвороби, що передаються статевим шляхом, СНІД, проказа)» [2]. Отже, переліки соціально небезпечних хвороб у двох базових нормативно-правових актах дещо різняться, спільними ж є – туберкульоз (ТБ), СНІД, інфекції, що передаються статевим шляхом [3]. Тому для оптимізації фармацевтичної допомоги цій, найпроблемнішій категорії пацієнтів України, доцільним є продовжити вивчення поняття «соціальні хвороби», в тому числі і для дітей [4, 5].

За даними Держкомстату України, у 2013 році загальний показник захворюваності на ТБ становив 67,9 на 100 тис. населення, захворюваність дітей 0–14 років включно – 9,0, а підлітків – 24,7 на 100 тис. населення [6].

Аналіз соціальної структури вперше виявлених хворих на ТБ (за даними 2013 року) показав, що серед тих, які вперше захворіли на туберкульоз, 56,0 % складали безробітні особи працездатного віку, 12,9 % – пенсіонери, 3,0 % – особи без постійного місця проживання; 1,0 % – особи, які повернулись з місць позбавлення волі. Отже, серед дорослих, які захворіли на ТБ соціально незахищені верстви населення становлять більше 70 % [7, 8].

З огляду на це, дослідження соціальних характеристик дітей і підлітків із ТБ у 2013 році для підтвердження статусу «соціально небезпечне захворювання дитячого населення» було актуальним завданням.

Метою дослідження став аналіз гендерних, вікових ознак, місцевості проживання, організованості та стану родин дітей і підлітків, хворих на ТБ.

Матеріал і методи дослідження. Для аналізу було відібрано 131 медичну картку стаціонарних хворих – дітей і підлітків – з кодами за МКХ-10: А15 – туберкульоз органів дихання, підтверджений бактеріологічно та гістологічно; А16 – туберкульоз органів дихання, не підтверджений бактеріологічно та гістологічно; А19 – міліарний туберкульоз. Діти і підлітки, хворі на ТБ, знаходилися у відділенні легеневого туберкульозу Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру (ІФОФПЦ) у 2011–2014 рр.

Аналіз соціальних характеристик пацієнтів досліджуваних категорій був продовжений шляхом опрацювання даних статистичного відділення ІФОФПЦ щодо вперше виявлених дітей і підлітків з ТБ за 2010–2014 рр.

Результати й обговорення. Розподіл 131 медичної картки пацієнтів за статевою належністю виявив деяке переважання хлопців над дівчатами, яке становило 57 % і 43 % відповідно (рис. 1).

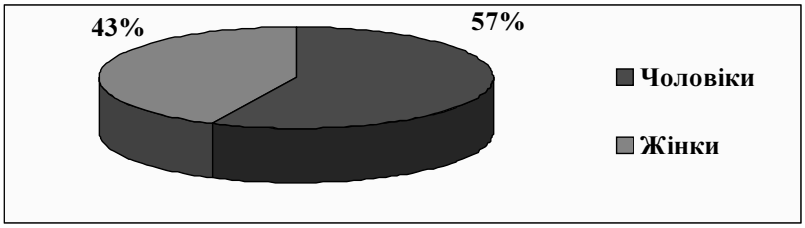


Рис. 1. Гендерний розподіл дітей і підлітків з ТБ в ІФОФПЦ.

Отримані дані корелюють із даними літературних джерел, які стверджують, що у дитячому віці практично однаково часто на ТБ хворіють як хлопчики, так і дівчатка, а у дорослому спостерігається значне переважання чоловіків [9, 10].

Віковий розподіл дітей і підлітків із ТБ зображений на рисунку 2.

У вибірку медичних карток для аналізу увійшли ті, які належали дітям 0–14 років і підліткам 15–17 років, а також особам після 17, які продовжували лікування у даному відділенні і значилися за обліком у категорії «Підлітки».

Результати дослідження показали (рис. 2), що в аналізованій вибірці медичних карток стаціонарних хворих найбільше (60,3 %) було осіб після 15 років: 15–17 рр. – 45,8 % і більше 17 р. – 14,5 %. Власне дітей (0–14) було разом 39,7 %, а саме: до 1 року – 0,76 %, від 1 до 3 р. – 6,1 %, 4–6 рр. – 6,9 %, 7–10 рр. – 8,4 %, 11–14 – 17,6 %. Отже, відсоток лікованого ТБ легень наростав із збільшенням віку, що відповідає показникам поширеності ТБ серед дитячого населення в Україні.

Аналіз соціальних характеристик пацієнтів досліджуваних категорій на Прикарпатті був продовжений шляхом опрацювання даних статистичного відділення ІФОФПЦ. Було встановлено, що кількість дітей з вперше виявленим туберкульозом 2010–2012 рр. стабільно була на позначці 14 випадків, у 2013 – 11, а за 9 місяців 2014 р. – 12. Цей показник серед підлітків становив: 15 – у 2011 р., 14 – у 2010 і 2012 рр., 12 – у 2012 р. та 9 за поточний період 2014 р. Тобто за 5 минулих років на Прикарпатті вперше було виявлено ТБ у 65 дітей та 64 підлітків. Серед дітей співвідношення хлопців до дівчат становило 58,5 % до 41,5%, а серед підлітків – 57,8 % до 42,2 % (рис. 3).

Розподіл аналізованих осіб за віком виявив переважання пацієнтів старшого віку в кожній категорії (рис. 4).

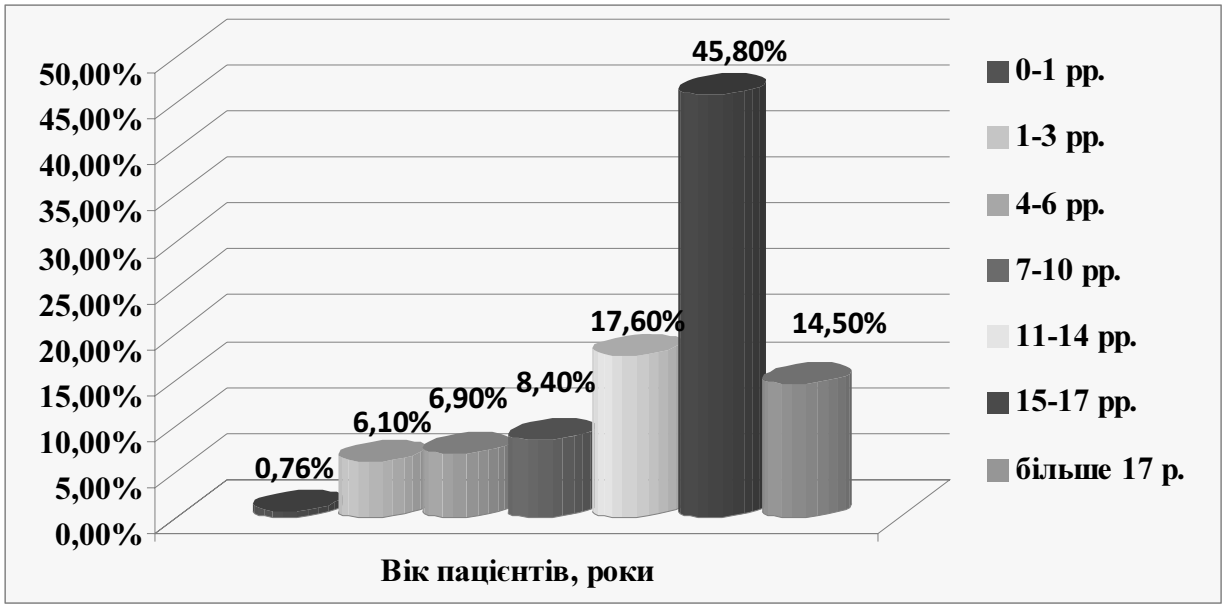
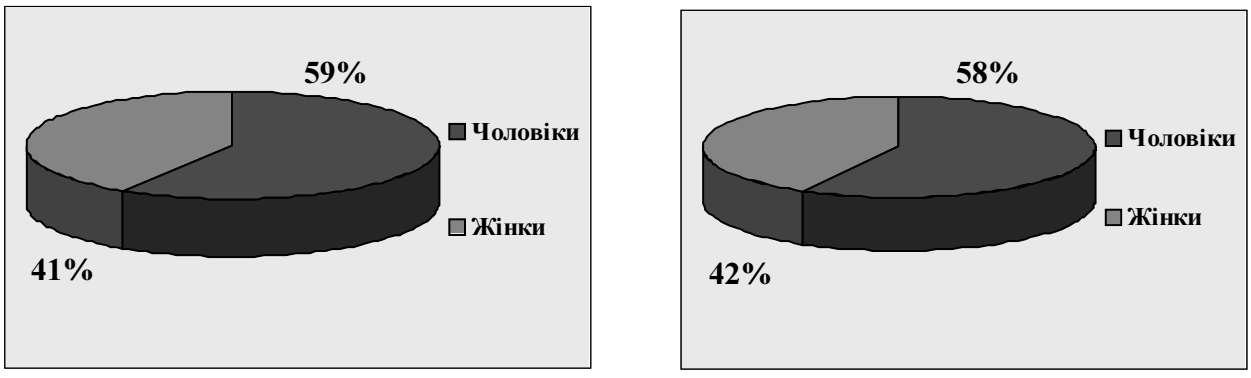
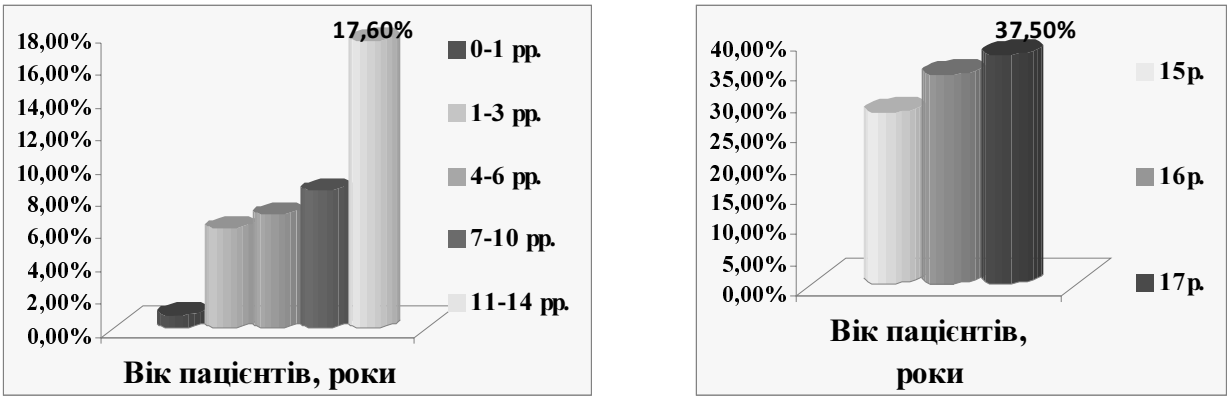


Рис. 2. Віковий розподіл пацієнтів – дітей і підлітків із ТБ в ІФОФПЦ.



а б

Рис. 3. Гендерний розподіл дітей (а) та підлітків (б) із вперше виявленим ТБ в Івано-Франківській області за 2010–2014 рр.



а б

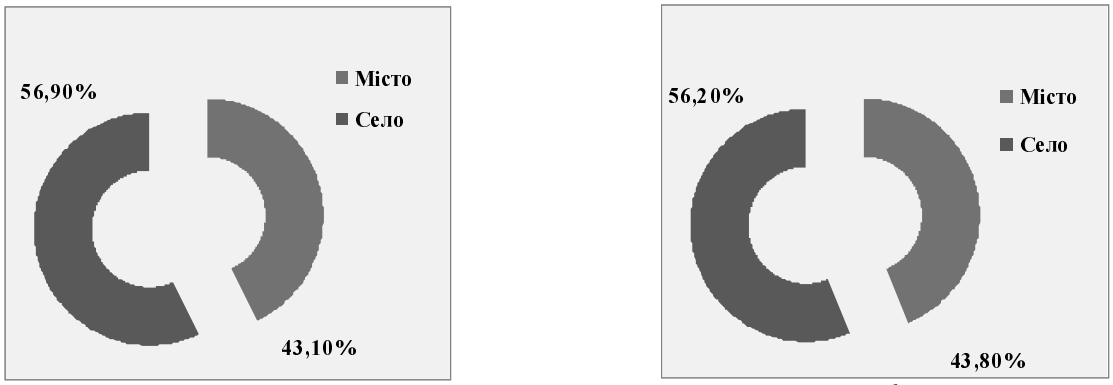
Рис. 4. Віковий розподіл пацієнтів: а – дітей, б – підлітків із вперше виявленим ТБ в Івано-Франківській області за 2010–2014 рр.

Розподіл пацієнтів за місцевістю проживання зображено на рис. 5.

Отже, як свідчать результати аналізу, представлені на рисунку 5, незначна більшість дітей (57 %) та підлітків (56 %) із вперше виявленим ТБ проживають у сільській місцевості.

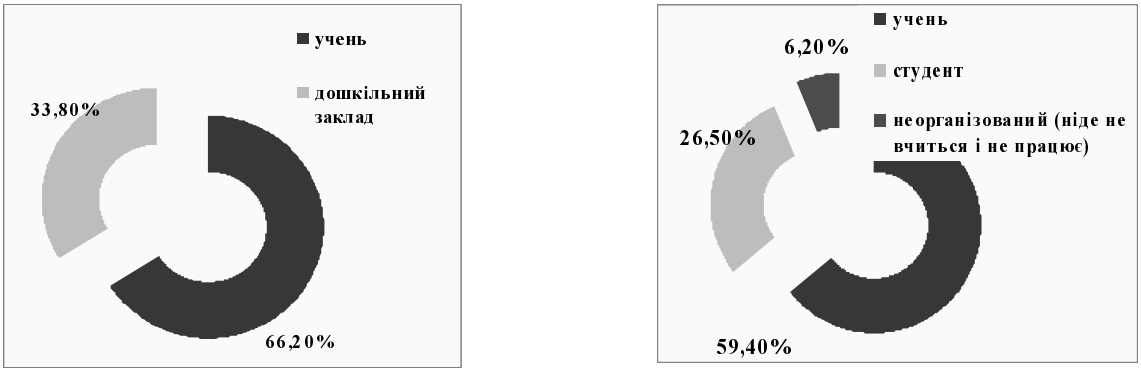
Аналіз статусу родин дітей і підлітків із вперше виявленим ТБ показав, що переважна більшість дітей (69,2 %) та підлітків (71,9%) походять із неблагополучних родин, що зайвий раз підтверджує факт, що туберкульоз – соціальне захворювання, яке напряму залежить від матеріального благополуччя населення. А для подолання епідемії ТБ в Україні поряд із підвищенням рівня медико-фармацевтичної допомоги, необхідно найперше подолати бідність і підняти загальний матеріальний рівень життя громадян.

На рисунку 6 представлено види організованості дітей та підлітків із ТБ.



а б

Рис. 5. Розподіл дітей (а) і підлітків (б) із вперше виявленим ТБ в Івано-Франківській області за 2010–2014 рр. за місцевістю проживання.



а б

Рис. 6. Розподіл дітей (а) і підлітків (б) із вперше виявленим ТБ в Івано-Франківській області за 2010–2014 рр. за організованістю у соціальні групи.

Отже, більшість як дітей (0–14) – 66,2 %, так і підлітків – 59,4 % – були учнями. Серед підлітків 6,2 % були неорганізовані особи – ніде не вчилися і не працювали.

Висновки. Виходячи з проведеного дослідження можна представити портрет дитини із вперше виявленим ТБ: це в незначно вищій мірі може бути хлопчик (59 %) або ж дівчинка (41 %), переважно 11–14 років (46,2 %), у 66 % випадках є учнем, у 34 % – дошкільням. Дитина у 56,9 % походить зі сільської місцевості і у 69% випадків є членом неблагополучної родини.

Підліток (15–17) з цією ж проблемою – це також з майже рівною ймовірністю хлопець (58 %) чи дівчина (42 %), старшого віку (38 % – 17 років), у 56 % випадків є вихідцем зі села та також, зі значно більшою імовірністю походить із неблагополучної родини (72 %).

Перспективи подальших досліджень. Оскільки дане дослідження було проведене на базі даних Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру, то доцільним буде продовжити вивчення соціальних особливостей дитячого туберкульозу на рівні усієї популяції дитячого населення України, що і стане метою нашої подальшої роботи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон Україні№ 2801-12 від 19.11.1992 р. «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Режим доступу до закону: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2801-12. – Назва з екрану.

2. Закон України №1645-14від 06.04.2000 р.«Про захист населення від інфекційних хвороб». Режим доступу до закону: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1645-14.– Назва з екрану.

3. Федяк І. О. Доцільність визначення поняття «Соціально-небезпечні захворювання» в Україні / І. О. Федяк // Матеріали ІІ Всеукраїнської науково-освітньої internet конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики»/ МОЗ України, НФаУ – Х., 2012. – С. 225–226.

4. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація з дитячого туберкульозу в Україні та завдання педіатричної та фтизіатричної протитуберкульозної роботи серед дітей / О. І. Білогорцева // Современная педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 22–26.

5. Немченко А. С. Розробка концептуальних засад пріоритетного розвитку соціально-ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення: метод. рек. / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька. – Х., 2006. – 24 с.

6. Основні показники захворюваності на туберкульоз за 2013 р. Дані з форми звітності № 33-здоров «Звіт про хворих на ТБ» – Київ, 2014. – 13 с.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз [Текст]: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» – Київ, 2014. – 179 с.

8. Садова Д. Т. Моніторинг медико-соціальних особливостей стаціонарного етапу лікування вперше виявлених хворих на туберкульоз / Д. Т. Садова // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 67–70.

9. Ільницька Л. І. Туберкульоз у дітей та підлітків в умовах епідемії: організаційно-методичні, діагностичні та лікувально-профілактичні аспекти / Л. І. Ільницька // ПАГ. – 2007. – № 7. – С. 16–17.

10. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики і контролю за смертністю [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.]. – К. : Здоров'я, 2010. – 447 с.

REASEARCH OF THE SOCIAL CHARACTERISTICS OF CHILDHOOD TUBERCULOSIS TO CONFIRM THE STATUS OF A SOCIAL DISEASE

©I. O. Fedyak

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. According to the results of the analysis of gender, age characteristics, area of residence, organization and status of families of children and adolescents with TB we can provide a portrait of the patient. If we are talking about the child (0–14), it can be a boy or a girl, preferably from 11 to 14 years in 66 % of cases are students, in 34 % – preschool child. The children mostly come from rural areas and in 69 % of cases are the members of disadvantaged families. Teenagers (15–17) with the same problems are also almost equal to the probability of a boy or girl, older age (38 % to 17 years), in 56 % of the cases came from the village and also mainly come from socially problematic families (72 %).

KEY WORDS: tuberculosis in children and adolescents; gender, age, social characteristics of the patients.

Отримано 25.11.2014

*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему*
УДК 612.32-018.73+612.34-018.1)015.11-019:615.276.1

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗИ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ТА ТКАНИНІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ

©І. С. Фоменко, Т. І. Бондарчук, О. Я. Скляров

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. У дослідах на щурах вивчено вплив нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) різного генезу на морфологічний стан слизової оболонки шлунка (СОШ), зміни показників ліпопероксидації та активність NO-синтази (NOS) у СОШ і тканині підшлункової залози (ПЗ). Показано, що введення неселективного інгібітора циклооксигенази (ЦОГ) напроксену потенціювало розвиток структурно-геморагічних уражень (СГУ) СОШ. Доведено переваги використання H_2S-зв'язаного НПЗП АТВ-346, оскільки він не зумовлював розвитку виразкових уражень шлунка. Проте показники ліпопероксидації та активність NOS як в СОШ, так і в тканині ПЗ за умов його впливу суттєво не відрізнялись від показників при дії напроксену та селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: нестероїдні протизапальні препарати, нітрогену оксид, гідрогену сульфід, слизова оболонка шлунка, підшлункова залоза.

Вступ. НПЗП займають чільне місце у переліку чинників, вплив яких призводить до розвитку деструктивних змін органів травної системи [1, 4]. Найвираженішу ульцерогенну дію НПЗП чинять у СОШ, що можна пояснити інгібуванням синтезу простагландинів (ПГ), які утворюються за участі ЦОГ і реалізують численні фізіологічні ефекти у шлунку (регулюють продукцію гідрохлоридної кислоти, виділення слизу, кровотік, беруть активну участь у підтриманні цілісності СОШ) [7]. У ПЗ вони регулюють секрецію інсуліну, кровотік тощо [14]. Як у СОШ, так і в ПЗ експресується дві ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1 – конститутивна та ЦОГ-2 – індуцибельна. Більшість існуючих НПЗП неселективно блокують синтез обох ізоформ ензиму і мають найвищий ступінь гастротоксичності. Існують НПЗП, що селективно інгібують ЦОГ-2, вони практично позбавлені ульцерогенного впливу на шлунок, проте можуть зумовлювати побічні ефекти з боку серцево-судинної системи [6]. У процесах ульцерогенезу, зумовлених введенням НПЗП, значну роль відіграє система нітрогену оксиду (NO). Останній синтезується з L-аргініну за участі NOS, яка існує у двох конститутивних ізоформах: ендотеліальна (eNOS) і нейрональна (nNOS) [8]. Під впливом чинників ульцерогенезу значно посилюється експресія індуцибельної NOS (iNOS), що призводить до різкого зростання синтезу NO, що спричиняє порушення функціонування низки біологічних процесів через утворення таких радикалів як нітроксил (NO^-), пероксинітрит ($ONOO^-$) тощо, які посилюють ушкодження клітини [9]. До «газових медіаторів» належить також гідрогену сульфід (H_2S), який у фізіологічній концентрації бере активну участь у механізмах захисту організму від факторів агресії, діючи як вазодилататор, нейромодулятор, антиоксидант [10, 15, 17]. Найкраще описаним із існуючих нині H_2S-зв'язаних НПЗП є АТВ-345 [4-тіокарбамоїл-феніл ефір 2-(6-метоксинафтален-2-іл)-пропіонової кислоти], який має протизапальні властивості, притаманні напроксену, але не чинить побічних ефектів, властивих останньому [5, 16].

Мета дослідження – дослідити вплив НПЗП різного механізму дії (напроксену, H_2S-зв'язаного НПЗП АТВ-346 та целекоксибу) на показники ліпопероксидації та активність NOS у СОШ і ПЗ щурів.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконані на 32 білих щурах-самцях масою 180–240 г згідно з міжнародними умовами проведення експериментів на лабораторних тваринах. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію. У день проведення досліду тварин не годували, забезпечуючи безперешкодний доступ до води. Тварин було поділено на 4 групи (по 8 щурів у кожній): 1) інтактні; 2) тварини, яким вводили НПЗП напроксен (неселективний інгібітор ЦОГ); 3) щури, які отримували АТВ-346 (H_2S-зв'язаний НПЗП); 4) тварини, яким вводили целекоксиб (селективний ЦОГ-2 інгібітор). Усі досліджувані НПЗП вводили в дозі 10 мг/кг per os. Через 24 год тварин декапітували, виділяли шлунок і ПЗ. При транслюмінесцентному освітленні визначали площу та ступінь СГУ СОШ, після чого СОШ і ПЗ гомогенізували. У гомогенатах визначали активність NO-синтаз і вміст продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК) [2, 3]. Макроскопічно ураження СОШ оцінювали в балах за наявністю: 1) гіперемії (2 бали); 2) нальоту та дрібних крововиливів (4 бали); 3) нальоту та поверхневої ерозії (6 балів); 4) глибокої ерозії або кількох ерозій (8 балів); 5) виразки (10 балів); 6) виразки, ерозій, крововиливів (12 балів) [13]. Результати опрацьовано з використанням пакету Statistika 7,0 ANOVA з апостеріорним попарним порівнянням груп.

Результати та їх обговорення. Введення напроксену супроводжувалось розвитком СГУ у вигляді глибоких ерозій і виразок загальною пло-

щею (18±3,9) мм^2 та індексом деструктивних ушкоджень (5,8±0,5) балів. Натомість АТВ-346 не зумовлював розвитку значних ушкоджень СОШ: площа СГУ при його введенні була у 8 разів нижчою, ніж при введенні напроксену. Селективне інгібування ЦОГ-2 целекоксибом також не призводило до суттєвого порушення цілісності СОШ, але поверхня шлунка всіх тварин цієї групи була вкрита шаром нерозчинного слизу, що може бути наслідком посилення злущення епітелію.

Рівень продуктів ТБК у СОШ підвищувався при введенні усіх досліджуваних НПЗП, вказуючи на активування процесів ліпопероксидації (табл. 1). Так, при неселективному інгібуванні ЦОГ напроксеном цей показник зростав на 27 % ($p<0,01$). Аналогічні зміни спостерігали і в тканині ПЗ, де рівень продуктів ТБК статистично достовірно підвищився приблизно на 17 % в усіх групах тварин (табл. 2). Слід зазначити початково вищий рівень продуктів ТБК у ПЗ інтактних тварин.

Таблиця 1. Вміст ТБК-активних продуктів та активність NOS у СОШ (M ± m)

Групи тварин	Інтактні	Напроксен	АТВ-346	Целекоксиб
Продукти ТБК мкмоль/ г	209,8±10,2	266,6±13,1*	271,2±11,4*	267,3±13,2*
NOS (нмоль/хв г)	0,57±0,23	0,93±0,22*	0,92±0,21*	0,93±0,11*
iNOS (нмоль/хв г)	0,16±0,07	0,52±0,16**	0,56±0,19**	0,64±0,14**
eNOS (нмоль/хв г)	0,41±0,15	0,41±0,17	0,36±0,17	0,29±0,18

Примітка: * $p<0,05$, ** $p<0,01$ порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 2. Вміст ТБК-активних продуктів і активність NOS у ПЗ щурів (M±m)

Групи тварин	Інтактні	Напроксен	АТВ-346	Целекоксиб
Продукти ТБК мкмоль/ г	403,0±18,0	473,8±6,3**	473,2±10,3**	471,8±3,0**
NOS (нмоль/хв г)	0,64±0,19	0,55±0,08	0,68±0,20	0,56±0,11
iNOS (нмоль/хв г)	0,19±0,09	0,39±0,9*	0,4±0,11*	0,40±0,08*
eNOS (нмоль/хв г)	0,48±0,13	0,16±0,06**	0,25±0,13	0,16±0,11*

Примітка: * $p<0,05$, ** $p<0,01$ порівняно з інтактними тваринами.

За фізіологічних умов як у СОШ, так і в ПЗ домінувала активність eNOS, тоді як за умов дії усіх НПЗП у СОШ спостерігалося зростання активності iNOS у 3,5–4 рази ($p<0,01$), не зважаючи на різний вплив цих препаратів на морфологічний стан СОШ. У тканині ПЗ за умов впливу напроксену та целекоксибу спостерігалася тенденція до зниження загальної NOS і суттєво змінювався перерозподіл ізоформ цього ферменту. За умов дії усіх НПЗП активність iNOS зростала вдвічі ($p<0,05$), а активність eNOS знижувалася приблизно в 3 рази ($p<0,05$).

Оскільки застосування напроксену супроводжувалося посиленням процесів ліпопероксидації та активуванням iNOS у досліджуваних органах, то, на нашу думку, це підтверджує існування тісного взаємозв'язку між системами ЦОГ/ПГ і NOS/NO [11].

Нещодавніми дослідженнями показано, що введення НПЗП супроводжується інгібуванням синтезу H_2S, внаслідок чого його цитопротекторні властивості нівелюються, що може бути однією з причин розвитку гастропатій. Результати наших досліджень демонструють, що введення АТВ-346 не викликало розвитку СГУ в шлунку, що можна пояснити гастропротективною роллю H_2S. Водночас H_2S, що вивільняється з АТВ-346 при його введенні у дозі 10 мг/кг, не чинить антиоксидантної дії, оскільки рівень процесів ліпопероксидації як у СОШ, так і в тканині ПЗ перевищував норму і відповідав показникам при введенні напроксену. Нами було констатовано домінуючий вплив базової молекули напроксену при дії АТВ-346 на показники NOS системи. Імовірно, H_2S, вивільнений із АТВ-346, використовувався на забезпечення цитопротекторних ефектів, не пов'язаних із функціонуванням NOS системи, зокрема, інгібування адгезії лейкоцитів, посилення кровотоку тощо.

Коксиби з високою селективністю інгібують ЦОГ-2 і, як наслідок, фізіологічні ефекти ПГ, синтезованих ЦОГ-1, зберігаються. У наших дослідженнях показано, що введення целекоксибу не зумовлювало розвитку СГУ в шлунку, що, ймовірно, є наслідком топічних ефектів целекоксибу, не пов'язаних із інгібуванням ЦОГ: частковим руйнуванням фосфоліпідного бішару мембран епітеліоцитів із

порушенням їх проникності; впливом на дихальний ланцюг мітохондрій із подальшим роз'єднанням окисного фосфорилювання тощо [12]. Це, своєю чергою, супроводжується стрімким зростанням кількості активних форм кисню, що у наших дослідженнях проявлялось посиленням процесів ліпопероксидації як у СОШ, так і в ПЗ.

Висновки. Неселективне інгібування ЦОГ напроксеном спричинювало формування структурно-геморагічних ушкоджень СОШ, активування процесів ліпопероксидації, а зростання активності iNOS як в СОШ, так і в ПЗ.

Одноразове введення H_2S-зв'язаного напроксену (сполуки АТВ-346) не спричинювало ульцерогенної дії в шлунку, проте й не чинило антиоксидантного ефекту, оскільки рівень продуктів ТБК, а також активність iNOS були на рівні таких при дії напроксену в обох досліджуваних тканинах. Селективне інгібування ЦОГ-2 целекоксибом не викликало формування структурно-геморагічних ушкоджень поверхні СОШ, проте топічна дія цього НПЗП зумовлювала активування процесів ліпопероксидації та зміни активності NOS у СОШ і ПЗ.

Перспективи подальших досліджень. З метою з'ясування ролі H_2S у механізмах цитопротекції та ульцерогегнезу в органах травної системи дослідити дозозалежні ефекти АТВ-346 і зміни біохімічних показників при його тривалому введенні, порівняно з іншими НПЗП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скляров А. Я. Нестероидные противовоспалительные средства, механизмы их действия, особенности использования / А. Я. Скляров И. С. Фоменко // Практична медицина. – 2007. – Т. XIV, №3. – С.123–132.

2. Сумбаев В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Ясинская // Совр. пробл. токсикологии. – 2000. – № 3. – С. 3–7.

3. Тимурбулатов М. А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М. А. Тимурбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.

4. Особенности применения нестероидных противовоспальных средств у людей пожилого возраста / В. Б. Шатило, Л. А. Стаднюк, Е. О. Асанов, В. Ю. Приходько // Искусство Лечения. – 2010. – № 2. – С. 14–19.

5. A hydrogen sulfide-releasing cyclooxygenase inhibitor markedly accelerates recovery from experimental spinal cord injury / M. Campolo, E. Esposito, A. Ahmad [et al.] // FASEB J. – 2013. – Vol. 27, 11. – P. 4489–4499.

6. Coruzzi G. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond / G. Coruzzi, N. Venturi, S. Spaggiari // Acta Biomed. – 2007. – Vol. 78. – P. 96–110.

7. Ham M. Gastroduodenal defense / M. Ham, J. D. Kaunitz // Current Opinion in Gastroenterology. – 2007. – Vol. 23. – P. 607–616.

8. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract / A. Lanas // Arthritis Research & Therapy. – 2008. – Vol.10, № 2. – P. 4.

9. H S-Releasing Aspirin Protects against Aspirin-Induced Gastric Injury via Reducing Oxidative Stress / L. Liu, J. Cui, Ch.-J. Song [et al.] // PLOS ONE. – 2012. –Vol. 7, № 9. – P. 46301.

10. Lamarque D. Involvement of peroxynitrite in the lipid peroxidation induced by nitric oxide in rat gastric mucosa / D. Lamarque, B. J. Whittle // Eur. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 313, 1– 2. – P. 5–7.

11. Modulation of Prostaglandin Biosynthesis by Nitric Oxide and Nitric Oxide Donors / V. Mollace, C. Muscoli, E. Masini [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2005. –Vol. 57. – P. 217–252.

12. Musumba C. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers / C. Musumba, D. M. Pritchard, M. Pirmohamed // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 30. – P. 517–531.

13. Nasadyuk C. Thymohexin exhibits cytoprotective effect in experimental gastric lesions in rats both through the inhibition of inducible nitric oxide synthase and reduction of oxidative mucosal damage / C. Nasadyuk, A. Sklyarov // Regulatory Peptides. – 2013. – № 180. – P. 50–57.

14. Cyclooxygenase-2, Not Microsomal Prostaglandin E Synthase-1, Is the Mechanism for Interleukin-1в-induced Prostaglandin E_2 Production and Inhibition of Insulin Secretion in Pancreatic Islets / S. Parazzoli, J. S. Harmon, S. N. Vallerie [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287 (38). – P. 32246–32253.

15. Predmore B. L. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine / B. L. Predmore, D. J. Lefer, G. Gojon // Antioxid. Redox. Signal. – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 119–140.

16. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346) / J. L.Wallace, G. Caliendo, V. Santagada, G. Cirino // British Journal of Pharmacology. – 2010. – Vol.159. – P. 1236–1246.

17. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats / J. L. Wallace, M. Dicay, W. McKnigh, G. M. Martin // The FASEB Journal. – 2007. – Vol. 21. – P. 4070–4076.

STUDY OF THE ACTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS UPON LIPOPEROXIDATION PROCESSES AND NO-SYNTHASES ACTIVITY IN GASTRIC MUCOSA AND PANCREAS OF RATS

©I. S. Fomenko, T. I. Bondarchuk, O. Ya. Sklyarov

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

SUMMARY. In experiments on rats it was studied the influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of different genesis on morphological status of gastric mucosa and changes of NO-synthase system parameters in gastric mucosa and pancreas. Administration of noncelective cyclooxygenese inhibitor naproxen caused the development of gastric mucosa damage. It was shown advantages of use of H_2S-releasinfg nonsteroidal anti-inflammatory drug ATB-346, because it displayed a cytoprotective effect and didn't cause the development of gastric lesions, however parameters of lipoperoxidation and NO-syntase system did not differ substantially from those in the group treated with napoxen or selective cylooxygenase-2 inhibitor celecoxib in both studied tissues.

KEY WORDS: nonsteroidal anti-inflammatory drugs nitric oxide, hydrogen sulfide, gastric mucosa, pancreas.

Отримано 03.11.2014

*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему*
УДК 616.718.5/.6–001

ТРАВМИ ГОМІЛКИ У СТРУКТУРІ ПОЛІТРАВМИ В РОЗРІЗІ ОБСТАВИН ТРАВМАТИЗМУ

©А. І. Цвях

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

РЕЗЮМЕ. Політравма та місце пошкоджень опорно-рухової системи в її структурі є актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення. Нами вивчено розподіл поєднань травм гомілки та інших анатомо-функціональних ділянок серед постраждалих з полісистемними пошкодженнями в розрізі основних механізмів та обставин отримання травми. Найчастіше механізмом отримання поєднаних травм гомілки у досліджуваній вибірці був прямий удар (51,0 % пацієнтів). Переважно причиною отримання пошкоджень є дорожньо-транспортні пригоди: 70,6 % досліджуваної вибірки, ще 23,5 % постраждалих отримали травми за побутових обставин. Найчастіше пошкодження гомілки поєднувалися з черепно-мозковими травмами.
КЛЮЧОВІ СЛОВА. політравма, поєднана травма гомілки, обставини отримання пошкодження.

Вступ. За статистикою ВООЗ, тяжкі механічні травми серед осіб, молодших 45 років, є основною причиною передчасної смертності, а серед інших вікових груп поступаються лише злоякісним новоутворенням та серцево-судинним захворюванням [1].

Травматизм, як важлива медико-соціальна проблема, довгий час розглядався лише під кутом ізольованих травм, однак за останні 30 років через значний технічний розвиток та прогрес, у світі загалом якісно змінилася структура травм. Значно зросла кількість поєднаних, множинних пошкоджень та їх тяжкість: від 15 до 40 % постраждалих з політравмою помирають, а 12–15 % – стають інвалідами [2, 3].

Актуальність всебічного вивчення травм опорно-рухового апарату при політравмі обумовлена й досі значною летальністю та високим відсотком розвитку постійної непрацездатності. Не в останню чергу це пов'язано з супутніми пошкодженнями внутрішніх органів, тяжкими відкритими переломами та травматичним відривом кінцівок, а також ранніми і пізніми ускладненнями: травматичний та геморагічний шок, пневмонія, жирова емболія, тромбоемболічні ушкодження, інфекційні ускладнення, сепсис тощо. Окрім цього, постраждалі з політравмою опорно-рухової системи не здатні самі себе обслуговувати, потребують тривалої шпиталізації, зміни методів лікування, а також мають ризики розвитку місцевих ускладнень (остеомієліт, незрощення або неправильне зрощення переломів, контрактури крупних суглобів тощо) [4–8].

Проблема лікування хворих із переломами довгих кісток завжди була актуальною, оскільки цей вид травм є однією з найчастіших причин тривалої втрати працездатності та інвалідності, надто при застосуванні консервативних методів. Особливо це стосується переломів гомілки під впливом високоенергетичної травми внаслідок ДТП або кататравми. Для цього виду ушкоджень притаманні відкритий характер перелому, масивність травми м'яких тканин, бактеріальна контамінація, ушкодження судин та нервів, а в післятравматичному періоді – розвиток компартмент-синдрому, гнійно-запальних ускладнень, жирової емболії та ін. [9, 10].

Мета дослідження. Вивчити розподіл поєднаних травм гомілки серед постраждалих з політравмою в розрізі основних механізмів та обставин отримання травми.

Матеріали та методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз 400 карт стаціонарного хворого постраждалих із політравмою, котрі перебували на лікуванні у Тернопільській університетській лікарні в період з 2008 по 2012 рр. Серед них було зроблено вибірку пацієнтів, котрі мали поєднані травми гомілки, та проведено ранговий аналіз найчастіших комбінацій пошкоджень гомілки та інших анатомо-функціональних ділянок у розрізі основних механізмів та обставин отримання травми. Для обробки отриманих статистичних даних використовували поліхоричний коефіцієнт кореляційного зв'язку між якісними ознаками Пірсона.

Серед загального масиву постраждалих із політравмою пошкодження гомілки мали 12,8 % (51 особа), серед них чоловіків було у 2,4 раза більше, ніж жінок. Такий тип пошкоджень характерний для постраждалих переважно працездатного віку – кількість постраждалих віком від 21 до 60 років склала 76,5 %.

Результати й обговорення. Серед постраждалих з полісистемними та поліорганними пошкодженнями із травмою гомілки 26 осіб отримали травми внаслідок прямого удару, що склало 51,0 % досліджуваної вибірки. 15 постраждалих отримали травму внаслідок комбінації різних механізмів (29,4 %), ще 10 (19,6 %) – внаслідок падіння (табл. 1).

Серед тих, хто отримав поєднану травми гомілки внаслідок дії прямого удару, найбільша питома частка (38,5 % постраждалих) припала на поєднання пошкоджень гомілки та черепно-мозкової

травми (ЧМТ), друге рангове місце припало на вказане поєднання разом із травмою хребта (15,4 %). Третє місце (по 11,5 % постраждалих) поділили між собою такі поєднання пошкоджень: 1) гомілка, таз, хребет; 2) гомілка, голова, грудна клітка, живіт. Поєднання пошкоджень гомілки з ЧМТ та травмою грудної клітки зайняло наступну сходинку з питомою часткою 7,7 % постраждалих. Останнє рангове місце з питомою часткою по 3,85 % осіб зайняли поєднання травми гомілки з пошкодженнями наступних анатомо-функціональних ділянок: голова + живіт; голова + грудна клітка + таз; голова + грудна клітка + хребет; голова + грудна клітка + живіт + таз.

Таблиця 1. Поєднання травм гомілки при полісистемних пошкодженнях залежно від механізму отримання травми

№ за/п	Поєднання	Падіння			Прямий удар			Комбінація		
		абс.	відн., %	ранг	абс.	відн., %	ранг	абс.	відн., %	ранг
1	Травма гомілки + інша СТ	3	30,0	1	–	–	–	1	6,7	2
2	Травма гомілки + ЧМТ	3	30,0	1	10	38,5	1	4	26,55	1
3	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК	2	20,0	2	2	7,7	4	1	6,7	2
4	Травма гомілки + ЧМТ + ТЖ	–	–	–	1	3,85	5	1	6,7	2
5	Травма гомілки + ЧМТ + ТТ	–	–	–	–	–	–	1	6,7	2
6	Травма гомілки +ЧМТ+ТХ	–	–	–	4	15,4	2	–	–	–
7	Травма гомілки + ТГК +ТЖ	–	–	–	–	–	–	1	6,7	2
8	Травма гомілки + ТТ + ТХ	2	20,0%	2	3	11,5	3	–	–	–
9	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ТЖ	–	–	–	3	11,5	3	4	26,55	1
10	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ТТ	–	–	–	1	3,85	5	1	6,7	2
11	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ТХ	–	–	–	1	3,85	5	–	–	–
12	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ТЖ+ТТ	–	–	–	1	3,85	5	1	6,7	2
Всього		10	100		26	100		15	100	

Примітка. ЧМТ – черепно-мозкова травма, ТГК – травма грудної клітки, ТЖ – травма живота, ТТ – травма таза, ТХ – травма хребта, СТ – скелетна травма.

Серед постраждалих, котрі отримали полісистемні пошкодження внаслідок дії комбінації різних механізмів, перше рангове місце з питомою часткою постраждалих по 26,55 % зайняли поєднання травми гомілки разом із ЧМТ, та разом із ЧМТ, травмами грудної клітки і живота. Решта поєднань зустрічалися кожне у 6,7 % осіб. Це наступні комбінації: 1) травма гомілки та інша скелетна травма; 2) травми гомілки, голови та грудної клітки; 3) травми гомілки, голови та живота; 4) травми гомілки, голови та таза; 5) травми гомілки, грудної клітки та живота; 6) травми гомілки, голови, грудної клітки та таза; 7) травми гомілки, голови, грудної клітки, живота та таза.

Серед постраждалих, які отримали політравму внаслідок падіння, найбільша питома частка (по 3 особи) мали поєднання травми гомілки та іншої скелетної травми, а також травми гомілки та ЧМТ. Ще по двоє постраждалих мали такі комбінації пошкоджень: травми гомілки, голови та грудної клітки, також травми гомілки, таза та хребта.

Як показує проведений нами ранговий аналіз серед постраждалих із політравмою та пошкодженнями гомілки, найчастішою причиною отримання травми є дорожньо-транспортні пригоди (ДТП) – 36 постраждалих отримали пошкодження саме за таких обставин, що склало 70,6 % досліджуваної вибірки (табл. 2). Ще 12 постраждалих (23,5 %) отримали травми за побутових обставин, та по одному постраждалому за інших обставин (виробнича травма, кримінальні обставини та за нез'ясованих обставин).

Найчастішим за умов ДТП стало поєднання травми гомілки та ЧМТ – така комбінація зустрічалась у 36,1 % пацієнтів. Друге рангове місце з питомою часткою 19,4 % постраждалих зайняло поєднання пошкоджень гомілки та голови, грудної клітки і живота. Третє рангове місце (по 8,3 %) поділили між собою поєднання пошкоджень наступних анатомо-функціональних областей: 1) гомілка + голова + грудна клітка; 2) гомілка + голова + хребет. По двоє постраждалих внаслідок ДТП (5,6 %) постраждалих мали такі комбінації пошкоджень: травми гомілки та живота і ЧМТ; травми гомілки, голови та хребта; травми гомілки, голови, грудної клітки та таза; попередню комбінацію пошкоджень та травму живота. Останнє п'яте рангове місце у цій групі (по 2,75 %) припало на такі поєднання: травми гомілки, таза та голови, а також травми гомілки, грудної клітки і живота.

Таблиця 2. Поєднання травм гомілки при полісистемних пошкодженнях залежно від обставин отримання травми

№ за/п	Поєднання	Виробнича			ДТП			Кримінальна			Обставини невідомі			Побутова		
		абс.	відн., %	ранг	абс.	відн., %	ранг	абс.	відн., %	ранг	абс.	відн., %	ранг	абс.	відн., %	ранг
1	Травма гомілки + інша СТ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4	33,3	1
2	Травма гомілки + ЧМТ	–	–	–	13	36,1	1	1	100	1	1	100	1	2	16,7	3
3	Травма гомілки + ЧМТ + ТГК	–	–	–	3	8,3	3	–	–	–	–	–	–	2	16,7	3
4	Травма гомілки + ЧМТ + ТЖ	–	–	–	2	5,6	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5	Травма гомілки + ЧМТ + ТТ	–	–	–	1	2,75	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6	Травма гомілки + ЧМТ+ТХ	1	100	1	3	8,3	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7	Травма гомілки + ТГК +ТЖ	–	–	–	1	2,75	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
8	Травма гомілки + ТТ + ТХ	–	–	–	2	5,6	4	–	–	–	–	–	–	3	25,0	2
9	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ТЖ	–	–	–	7	19,4	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
10	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ТТ	–	–	–	2	5,6	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
11	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ТХ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	8,3	4
12	Травма гомілки + ЧМТ+ТГК+ ТЖ+ТТ	–	–	–	2	5,6	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Всього		1	100		36	100		1	100		1	100		12	100	

Примітка. ЧМТ – черепно-мозкова травма, ТГК – травма грудної клітки, ТЖ – травма живота, ТТ– травма таза, ТХ – травма хребта, СТ – скелетна травма.

У групі пацієнтів, які отримали полісистемні пошкодження за побутових обставин, 33,3 % (4 постраждалих) мали травму гомілки та іншу скелетну травму, 25,0 % – окрім пошкодження гомілки мали ще травми таза та хребта. Третє рангове місце (по 16,7 %) поділили між собою поєднання травми гомілки і ЧМТ, та ЧМТ з травмою грудної клітки. 8,3 % (одна особа) за побутових обставин отримала політравму з пошкодженнями гомілки, голови, грудної клітки та хребта.

По одному пацієнтові (отримали травми за нез'ясованих та за кримінальних обставин) мали поєднання травми гомілки і голови. Виробнича травма супроводжувалась поєднанням пошкодження гомілки, голови і хребта.

Висновки. 1. Травми гомілки як компонент політравми значно обтяжують стан пацієнтів, сприяють подовженню термінів госпіталізації і можуть слугувати причиною тривалої втрати працездатності та інвалідності.

2. Найчастіше механізмом отримання поєднаних травм гомілки серед постраждалих із політравмою є прямий удар – 51,0 % пацієнтів.

3. Переважно причиною отримання при політравмі пошкоджень гомілки є дорожньо-транспортні пригоди (ДТП) – 70,6 % досліджуваної вибірки, ще 23,5 % постраждалих отримали травми за побутових обставин.

4. Найчастіше серед досліджуваної нами вибірки пацієнтів із політравмою пошкодження гомілки поєднувалися з черепно-мозковими травмами.

Перспективи подальших досліджень. Чітке розуміння клініко-епідеміологічних та клініко-нозологічних особливостей розподілу поєднань пошкоджень опорно-рухової системи при політравмі дозволить швидко та чітко орієнтуватися при наданні первинної медико-санітарної допомоги постраждалим, визначитися з першочерговими заходами її надання та зекономити дорогоцінний час на первинних етапах транспортування постраждалих до спеціалізованих лікувальних закладів.

ЛІТЕРАТУРА

1. 10 ведущих причин смерти в мире за период с 2000 по 2012 год / Информационный бюллетень ВОЗ. – № 310. – Май 2014 г.

2. Ринденко С. В. Позавогнищева фіксація як метод лікувально-транспортної іммобілізації при переломах гомілки у потерпілих із політравмою / С. В. Ринденко // Травма. – 2011. – № 3, Т. 12. – С. 115–117.

3. Повышение эффективности комбинированного лечения пострадавших с политравмой голени в раннем периоде травматической болезни / Климовицкий В.Г., Шпаченко Н.Н., СалемАбдаллах Аль Шобакит [и др.] // Травма. – 2014. – № 1, Т. 15. – С. 5–8.

4. Fixation and reconstruction of severe tibial shaft fractures with vascularized fibular grafting / P. Zhen, X-Y. Liu, H. Lu [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2011. – № 131. – P. 93–99.

5. Courtney M. P. Closed Tibial Shaft Fractures / M. P. Courtney, J. Bernstein, J. Ahn// Clin. Orthop. Relat. Res. – 2011. – № 469. – P. 3518–3521.

6. Treatment of distal tibial shaft fractures by three different surgical methods: a randomized, prospective study / L. Yongchuan, J. Xi, G. Qinghe [et al.] // International Orthopaedics (SICOT). doi 10.1007/s00264-014-2294-1

7. Ангіогенні інфекції як ускладнення у постраждалих з політравмою/ С. О. Гур'єв, П. В. Танасієнко, С. П. Сацик [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 98–100.

8. Соловйов О. С. Генералізовані інфекційні ускладнення у постраждалих з полі травмою / О. С. Соловйов, А. І. Цвях, П. В. Танасієнко // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 4. – С. 88–90.

9. Дорожно-транспортные травмы / Информационный бюллетень ВОЗ № 358. – Март 2013 г.

10. Агаджанян В. В. Политравма: проблемы и практические вопросы/ В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 5–8.

TIBIA TRAUMAS IN A STRUCTURE OF POLYTRAUMA IN TERMS OF INJURY'S CIRCUMSTANCES

©A. I. Tsvyakh

SHEI «Ternopil State Medical University of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Polytrauma and locomotor system injury, as part of it, is an actual medical and social problem today. We studied the common associations of tibia traumas with other anatomic-functional regions among victims with polytrauma in terms of basic mechanisms and circumstances of injury. The most frequent mechanism of associated tibia traumas was the direst hit (51 % of victims). The basic circumstances of injury were traffic road crashes – 70.6 % of studied sample. More 23.5 % have got the traumas for household causes. The most frequent combination of tibia injury was with cranio-cerebral trauma.
KEY WORDS: polytrauma, associated tibial injury, circumstances of injury.

Отримано 02.09.2014

*Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему*
УДК 616.329+611.018.82+616.8

ЗМІНИ В КРОВОПОСТАЧАННІ ТА СТРУКТУРНІЙ ОРГАНІЗАЦІЇ ГАНГЛІЇВ М'ЯЗОВО-КИШКОВОГО НЕРВОВОГО СПЛЕТЕННЯ СТРАВОХОДУ ПІСЛЯ ПЕРЕВ'ЯЗКИ ЛІВОЇ ШЛУНКОВОЇ АРТЕРІЇ

©З. М. Ящишин, Л. М. Заяць, О. Д. Свистак, Г. Я. Юкіш, М. Р. Герасимчук

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. В експерименті на 18 дорослих котах приблизно одного віку і маси з використанням ін'єкції кровоносного русла тонкотертими фарбами (паризькою синьою та чорною тушшю), імпрегнації азотно-кислим сріблом за методикою Більшовського–Гросс і морфометрії досліджено судинно-нервові співвідношення та гістометричні зміни структурних компонентів м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу в різні терміни після перев'язки лівої шлуночкової артерії. Встановлено, що перев'язка лівої шлункової артерії викликає виражені зміни у структурі і кровопостачанні гангліїв МКНС в основному дистального відділу стравоходу. В проксимальному та середньому відділах стравоходу мають невиражений та короткотривалий характер. А повне відновлення кровопостачання гангліїв МКНС настає до 15 доби, структурна ж організація МКНС тільки на 45 добу. Зроблено висновок, що при виконанні високої резекції шлунка з перев'язкою лівої шлункової артерії треба старатись максимально зберегти гілочки, які прямують до дистального відділу стравоходу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стравохід, м'язово-кишкове нервове сплетення (МКНС), артеріальне русло, нейрон, нейроглія, нейроно-гліо-капілярні взаємовідношення.

Вступ. Важливим у розумінні функціональної здатності нервової тканини, яка вимагає достатнього живлення для забезпечення своєї функціональної активності, є дослідження особливостей кровопостачання стравоходу. Якщо взаємовідношення між нервовими клітинами і мікросудинами в межах центральної і периферійної нервової системи вивчені достатньо [1, 2, 3], існують роботи, присвячені вивченню мікроваскуляризації поза- і внутрішньоорганних нервових гангліїв вегетативної нервової системи [4, 5], то дослідженню особливостей кровопостачання інтрамуральних нервових сплетень стравоходу в нормі і патології приділено зовсім мало уваги. У тісному взаємозв'язку із нервовими елементами і мікроциркуляторним руслом у нервовій системі є нейроглія, яка забезпечує процеси метаболізму в нервових клітинах. Це стосується і інтрамуральних сплетень стравоходу [10]. Але вивченню цього важливого структурного утворення у складі нейроно-гліо-капілярних комплексів приділено недостатньо уваги.

Мета дослідження – вивчити особливості гістометричних змін структурних компонентів м'язово-кишкового нервового сплетення (МКНС) і судинно-нервових співвідношень у різних відділах стравоходу після порушення його кровопостачання.

Матеріали і методи дослідження. Робота виконана на 18 дорослих котах приблизно одного віку і маси. Терміни дослідження – 1, 3, 7, 15, 30 та 45 діб після перев'язки лівої шлункової артерії

Методи дослідження: 1) ін'єкція кровоносного русла тонкотертими фарбами (паризькою синьою та чорною тушшю); 2) імпрегнація азотнокислим сріблом нервових елементів за методом Більшовського – Гросс; 3) поєднаний метод виявлення кровоносних судин і нервових елементів стравоходу; 4) морфометричний варіаційний та кореляційний аналіз.

Результати й обговорення. Після перев'язки лівої шлункової артерії на кінець першої доби від початку експерименту кровоносні судини МКНС звужуються впродовж усього стравоходу. Артерії IV порядку, з яких починаються артеріоли нервових гангліїв, також зменшуються в діаметрі. Деяка частин артеріол не заповнюється ін'єкційною масою, тому в окремих ділянках нервових гангліїв утворюються малосудинні зони. Артеріоли стають спіралеподібними, часто за їх ходом ділянки звуження чергуються з розширеннями. Найбільш виражені зміни виявляються в дистальному відділі стравоходу, на що вказують морфометричні показники. Так, якщо в проксимальному і середньому відділах стравоходу вони, порівняно з нормою, практично не змінюються, то в дистальному – площа поперечного перерізу судин зменшується в 2,56 раза, а ємність кровоносного русла, яка припадає на один нейроцит, у – 2,26 раза. Збільшується питома частка малих судин за рахунок зменшення відсотка великих. Такі зміни приводять до зменшення, порівняно з нормою, площі капіляро-нейроклітинних контактів в 1,36–2,23 раза.

Через 3 доби після перев'язки лівої шлункової артерії зміни в кровоносному руслі гангліїв МКНС поглиблюються. Артеріальна його ланка є звуженою. В основній більшості ділянок кровоносне русло заповнюється ін'єкційними масами недостатньо. Особливо помітною є покрученість артеріальних судин, які подекуди багаторазово закручуються і утворюють своєрідні «клубки». Артеріоли, які беруть від них початок, прекапіляри і капіляри також набу-

вають покрученого вигляду. В дистальному відділі стравоходу площа поперечного перерізу судин зменшується в 2,18 раза, ємність кровоносного русла, яка припадає на один нейроцит – в 2,36 раза. В 1,56–2,34 раза залишається зменшена також площа капіляро-нейроцитних контактів. Зникають великі капіляри, а відсоток дрібних збільшується в 2,97 раза.

Через 7 діб після перев'язки лівої шлункової артерії звуження кровоносних судин дещо послаблюється, на що вказують показники морфометрії. Порівняно з попереднім терміном вони знижуються, але ще відрізняються від норми. Так, площа поперечного перерізу є меншою, порівняно з нормою, в 1,51 раза, а ємність кровоносного русла, яка припадає на один нейроцит – в 1,40 раза. Значення показника капіляро-нейроклітинних контактів збільшується, порівняно з попереднім терміном, проте залишається меншим, ніж у нормі.

На 15 добу досліду більшість артерій, які беруть участь в кровопостачанні нервових гангліїв, набувають звичайного вигляду, рівномірно заповнюються ін'єкційними масами. Малосудинні зони зменшуються в розмірах. Величини площі поперечного перерізу інтрагангліонарних капілярів та площі капіляро-нейроцитних контактів наближаються до норми.

На 30–45 добу досліду кровоносне русло нервових гангліїв і тяжів МКНС мало відрізняється від звичайного вигляду. Морфометричні показники, які характеризують стан кровоносного русла, практично не відрізняються від нормальних.

Стосовно змін нейроно-гліального комплексу МКНС стравоходу після перев'язки лівої шлункової артерії, то у структурі гангліїв проксимального та середнього відділів стравоходу впродовж всієї тривалості досліду спостерігаються незначні зміни реактивного характеру. Відсутня проліферативна реакція нейроглії. Морфометричні показники, які характеризують стан нейронного та гліального компонентів гангліїв, практично не змінюються. Такі ж зміни спостерігають і в дистальному відділі стравоходу у кінці 1 доби досліду.

Через 3 доби нервові елементи МКНС дистального відділу органа зазнають різних за ступенем реактивно-дистрофічних змін. Морфометричні показники поки що не змінюються. Через 7 діб після оперативного втручання нейрони гангліїв МКНС дистального відділу стравоходу зазнають різного ступеня дистрофічно-дегенеративних змін. Частина нейронів зникає. Спостерігається помірна проліферація нейроглії. На 15 добу досліду в гангліях МКНС дистального відділу органа нервові елементи виявляють виражену дегенерацію. Спостерігаються ділянки, в яких зовсім відсутні нервові клітини. У цей термін площа ганглія, яка припадає на 1 нейроцит, у порівнянні з нормою зменшується в 1,45 раза. Відбувається «перекалібровка» нейроцитів: зменшується кількість малих і великих, але збільшується кількість середніх. Навколо нейронів в 1,32–1,83 раза зростає кількість гліальних клітин. На 30 добу досліду дегенерація нервових елементів МКНС дистального відділу стравоходу зменшується. Переважна більшість нейроцитів набуває характерного для норми вигляду. На 45 добу досліду гістологічна будова основної більшості нейроцитів практично не відрізняється від норми. Проте площа ганглія, яка припадає на один нейроцит, залишається і далі більшою за норму (в 1,37 раза). За рахунок кількісного зменшення малих і середніх нейронів в 1,23 раза зростає кількість великих нейронів. Кількість гліальних клітин навколо кожного із нейроцитів не відрізняється від норми.

Висновки. 1. Перев'язка лівої шлункової артерії викликає виражені зміни у структурі і кровопостачанні гангліїв МНКС стравоходу, в основному його дистального відділу. У ранні терміни досліду (1–7 діб) відбувається значне розрідження МЦР гангліїв МКНС, зменшення ємності капілярного русла і площі нейроно-капілярних контактів. Спостерігаються дистрофічні і некротичні зміни окремих нейронів, що веде до їх «перекалібровки»: зменшення кількості малих та великих нервових клітин та збільшення кількості середніх. У проксимальному та середньому відділах стравоходу такі зміни мають невиражений і короткотривалий характер. При цьому кровопостачання гангліїв на всьому протязі стравоходу відновлюється до 15 доби, а структурна організація МКНС – до 45 доби.

2. Оскільки пошкодження лівої шлункової артерії є причиною структурних змін у МКНС стравоходу та його МЦР рекомендується при виконанні високої резекції шлунка з перев'язкою лівої шлункової артерії максимально зберігати її гілочки, які прямують до нижніх відділів стравоходу.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки після перев'язки лівої шлункової артерії розвиваються виражені структурні і трофічні розлади в гангліях МКНС в основному дистального відділу стравоходу, доцільно було б дослідити функціональну здатність кардіального сфінктера впродовж всього періоду досліду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Юрах Е. М. Морфофункциональные исследования нейро-вазальных компонентов седалищного нерва в норме, при де- и регенерации с воздействием лазерного излучения / Е. М. Юрах : автореф. дис. канд. мед. наук. – К., 1991. – 20 с.

2. Попель С. Л. Стан нервових волокон і мікроциркуляторного русла лицевого нерва в нормі, при експериментальній нейропатії і в умовах лазерного опромінення / С. Л. Попель : автореф. дис. канд. мед. наук. – К., 1991. – 18 с.

3. Левицький В. А. Стан складових компонентів простої рефлекторної дуги в постнатальному розвитку / В. А. Левицький. – Дрогобич : Відродження, 1997. – 220 с.

4. Дельцова Е. И. Морфологический анализ состояния нейрососудистых отношений и тканевых структур тонкой кишки при ее острых хирургических заболеваниях / Е. И. Дельцова : автореф. дис. д-ра. мед. наук. : 14.00.02. – М., 1988. – 36 с.

5. Пластичность и корреляция сосудисто-нервных соотношений органов желудочно-кишечного тракта / Е. П. Мельман, В. Л. Зеляк, Е. И. Дельцова // Общие закономерности морфогенеза и регенерации. – Тбилиси : Мецниереба, 1988. – С. 203–204.

6. Ковальчук Л. Я. Структурна організація інтраорганного кровоносного русла стінок шлунка людини / Л. Я. Ковальчук, К. І. Сухінський, Р. К. Сухінський // Шпитальна хірургія. – 1998. – № 4. – С. 55–59.

7. Колесников Л. Л. Анатомо-топографические исследования сфинктера пищеводно-желудочного перехода у человека / Л. Л. Колесников // Арх. анат., гистол., эмбриол. – 1990. – Т. 98. № 3. – С. 76–84.

8. Bennet J. Esophagus motilitat / J. Bennet // Z. Gastroenterol. – 1986. – Vol. 24, № 2. – P. 7–16.

9. Ogorek C. P. Gastroesophageal reflux disease: New concepts in pathophysiology / C. P. Ogorek, S. Cohen // Gastroenterol. Clin. Nord. Amer. – 1989. – Vol. 18, № 2. – P. 275–292.

10. Gerhson M. D. Enteric glia / M. D. Gerhson, T. P. Rothman // Glia. – 1991. – Vol. 4, № 2. – P. 195–204.

11. Esophageal motor abnormalities in gastroesophageal reflux and effects of fundoplication / R. C. Gill, K. L. Bowels, P. D. Murphy, I. Kingnay // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91, № 2. – P. 364–369.

CHANGES IN BLOOD FLOW AND STRUCTURAL ORGANISATION OF GANGLIA MUSCULO-INTESTINAL NERVE PLEXUS OF THE ESOPHAGUS AFTER LIGATION OF THE LEFT GASTRIC ARTERY

©Z. M. Yashchyshyn, L. M. Zayats, O. D. Svystak, H. Ya. Yukish, M. R. Herasymchyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. In the experiment, 18 adult CATs about the same age and weight using injection bloodstream colors (Parisian blue and black ink), nitric-acid impregnation with silver by the method Bilshovsky–Gross and morphometry investigated neurovascular value and changes histometric structural components muscular-ntestinal nerve plexus of the esophagus at different times after ligation of the left ventricular artery. Established that ligation of the left gastric artery causes marked changes in the structure and blood supply ganglia MINP mainly the distal esophagus. In the proximal and middle esophagus they are unexpressed and short-term nature. A complete restoration of blood supply ganglia MINP comes to 15 days, structural same organization MKNS only 45 days. It is concluded that under high resection with ligation of the left gastric artery try to preserve twigs, traveling to the distal esophagus.

KEY WORDS: esophagus, intestinal muscle- intestinal nerve plexus (MINP), arterial bed, neuron, neuroglia, neuroglio-capillary relationship.

Отримано 21.10.2014

УДК 616.216.11-018.74-06:616-005.4

ТРОМБОМОДУЛІН ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ

©Ю. М. Андрейчин

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

РЕЗЮМЕ. Наведено результати обстеження 51 хворого на гнійний верхньощелепний синусит (гострий і загострення хронічного). У крові пацієнтів виявлено статистично достовірне підвищення вмісту тромбомодуліну, що засвідчило наявність ендотеліальної дисфункції. У розпал захворювання встановлено прямий середній кореляційний зв'язок між концентраціями тромбомодуліну і молекулами середньої маси ($МСМ_{254}$ та $МСМ_{280}$) у крові. Нормалізація вмісту тромбомодуліну в реконвалесцентів відставала від строків клінічного одужання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гнійний верхньощелепний синусит, тромбомодулін, молекули середньої маси.

Вступ. Порушення функції ендотелію є одним з універсальних механізмів розвитку багатьох хвороб як інфекційної, так і неінфекційної природи. Дисфункція ендотелію відіграє важливу роль у розвитку запалення і дистрофії тканин людського організму, оскільки спричиняє зміни проникності судинної стінки і реологічних властивостей крові, бере важливу участь у тромбоутворенні, впливає на активність тромбоцитів і лейкоцитів [1, 2].

Об'єктивним маркером ендотеліальної дисфункції при різних патологічних станах може бути тромбомодулін – інтегральний мембранний білок, рецептор тромбіну, що міститься на ендотеліоцитах кровоносних судин і суттєво впливає на процеси коагуляції крові та фібриноліз. При пошкодженні ендотелію тромбомодулін виділяється в кров у розчинній формі. Виявлено залежність вмісту цього білка в сироватці крові від ступеня ураження ендотеліальних клітин [1–3].

Клініко-патогенетичне значення тромбомодуліну при синуситах досі не вивчалось. Разом з тим, як показали наші гістологічні та електронно-мікроскопічні дослідження біоптатів стінки верхньощелепної пазухи, при його запальних змінах спостерігаються виражені порушення мікроциркуляційного русла [4, 5].

Метою нашої роботи була клінічна оцінка змін вмісту тромбомодуліну в крові як маркера ендотеліальної функції при гострих і хронічних верхньощелепних синуситах.

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням перебував 51 хворий на гнійний верхньощелепний синусит, з них у 27 – гострий і 24 – хронічний. Чоловіків було 35, жінок – 16. Їх вік коливався в межах від 18 до 57 років (у середньому 29 років). Клінічні і рентгенологічні ознаки синуситів були типові. Супутніх захворювань, які могли б сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції, не виявлено.

Забір крові у пацієнтів здійснювали натще при надходженні в стаціонар (розпал захворювання) і в день виписки (рання реконвалесценція). Отримані зразки сироватки крові зберігали при температурі -20 °С до проведення аналізу. Рівень тромбомодуліну визначали імуноферментним методом із використанням тест-системи виробництва фірми Diaclone (Франція). Нормальна концентрація тромбомодуліну, за даними виробника тест-системи, становить (4,46±1,36) нг/мл.

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у крові молекул середньої маси (МСМ) та їх фракцій за допомогою спектрофотометра СФ–26 при довжинах хвилі 254 і 280 нм. Контрольну групу складали 20 здорових осіб.

Наведені дані були нами частково опубліковані в інших виданнях.

Отримані результати та їх обговорення. На початку стаціонарного лікування, що припав на розпал захворювання, виявляли суттєво вищу, ніж у нормі, концентрацію тромбомодуліну в сироватці крові у хворих з гострим і хронічним гнійним верхньощелепним синуситом ($p<0,02$) (табл. 1). Загострення хронічного гнійного синуситу супроводжувалось вищим рівнем тромбомодуліну ($p<0,03$). У реконвалесцентів (перед випискою із стаціонару) його вміст у крові осіб обох груп знижувався ($p<0,03$ і $<0,05$ відповідно). Важливо зазначити, що в цей період при хронічному синуситі досліджуваний маркер зберігав вищий показник, ніж при гострому гнійному ($p<0,02$).

Таблиця 1. Вміст тромбомодуліну в сироватці крові хворих на гнійні синусити (M±m)

Клінічна форма синуситу	Число хворих	Концентрація тромбомодуліну, нг/мл		p
		розпал хвороби	рання реконвалесценція	
Гострий	27	12,33±0,92* **	8,027±0,589* **	<0,03
Загострення хронічного	24	18,17±1,08* **	14,31±1,15* **	<0,05

Примітки: * – показник достовірності відносно норми (4,46±1,36) нг/мл (n=55) ($p<0,02–0,05$); ** – між хворими з гострим і хронічним синуситами одного і того ж періоду захворювання ($p<0,03–0,02$).

Результати дослідження показників $МСМ_{252}$ і $МСМ_{280}$ у сироватці крові засвідчили (табл. 2) наявність ендогенної інтоксикації у хворих обох груп, оскільки вони перевищували їх значення у здорових людей ($p<0,02$ і $<0,04$ відповідно). З настанням реконвалесценції показники обох фракцій МСМ знижувалась, однак лише рівень $МСМ_{280}$ у хворих на гострий і хронічний синусити досяг норми на день виписки ($p<0,05$).

Між вмістом тромбомодуліну і МСМ у сироватці крові хворих виявлені кореляційні зв'язки (табл. 3). Зіставлення цих даних при гострому гнійному синуситі підтвердило існування прямої кореляції ($p<0,05$ і $<0,01$ відповідно). У період ранньої реконвалесценції зв'язок між показниками тромбомодуліну та $МСМ_{254}$ зменшився ($p>0,05$), а тромбомодуліну і $МСМ_{280}$ залишився на попередньому рівні ($p<0,05$).

Таблиця 2. Вміст МСМ в сироватці крові хворих на гнійні синусити (M±m)

Показник	Здорові особи (n=20)	Гострий синусит (n=27)		Хронічний синусит (n=24)	
		розпал хвороби	рання реконвалесценція	розпал хвороби	рання реконвалесценція
$МСМ_{254}$	0,499±0,016	0,690±0,022*	0,588±0,026* **	0,671±0,025*	0,625±0,027*
$МСМ_{280}$	0,275±0,014	0,354±0,021*	0,335±0,052	0,439±0,050*	0,306±0,016**

Примітки: * – показник достовірності відносно норми ($p<0,02–0,05$); ** – у порівнянні з тією ж фракцією МСМ у розпал хвороби ($p<0,03– 0,04$).

Таблиця 3. Коефіцієнт кореляції між значеннями концентрацій тромбомодуліну і МСМ у різні строки гнійних синуситів

Клінічна форма синуситу	Розпал хвороби		Рання реконвалесценція	
	Коефіцієнт кореляції r			
	тромбомодулін і $МСМ_{254}$	тромбомодулін і $МСМ_{280}$	тромбомодулін і $МСМ_{254}$	тромбомодулін і $МСМ_{280}$
Гострий	0,42	0,53	0,22	0,58
Загострення хронічного	0,53	0,19	0,56	-0,34

При загостренні хронічного гнійного синуситу спостерігалась кореляція концентрацій тромбомодуліну і $МСМ_{254}$ ($p<0,01$). По відношенню до $МСМ_{280}$ відмічена кореляція була недостовірною ($p>0,05$). У цій групі при виписці між значеннями тромбомодуліну та $МСМ_{254}$ виявлено прямий зв'язок ($p<0,05$), а між тромбомодуліном і $МСМ_{280}$ – зворотний ($p>0,05$).

Можна назвати низку механізмів ураження ендотелію капілярів та інших кровоносних судин при гострих і хронічних синуситах, що призводить до підвищення вмісту тромбомодуліну в крові: 1) безпосереднє інфікування патогенними вірусами і бактеріями ендотелію; 2) пряма або опосередкована дія бактерійних токсинів на ендотеліоцити; 3) каскад запальної реакції за участі інтерлейкінів та інших біологічно активних речовин; 4) прискорення апоптозу і руйнування ендотелію; 5) збільшення проникності клітинних мембран внаслідок інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів; 6) розвиток гіпоксії тканин у запальному осередку та гіпоксемії; 7) пошкоджувальна дія токсичних метаболітів, що накопичуються в осередку запалення і крові. Підтвердженням цих уявлень можуть служити численні дані літератури про патофізіологічні механізми дисфункції ендотелію взагалі та феномена запалення як такого [6–10, 11].

Тромбомодулін належить до високоспецифічних маркерів ендотелію, зміни концентрації якого є чутливою ознакою ендотеліальної дисфункції [1, 2]. У світлі наведених даних літератури виявлений нами підвищений вміст тромбомодуліну в сироватці крові реконвалесцентів після зникнення клінічної симптоматики гострого гнійного і загострення хронічного гнійного верхньощелепного синуситу вказує на важливість визначення рівня цього білка для констатації продовження запального процесу в слизовій оболонці навколоносових пазух. Аналіз кореляційної залежності між вмістом тромбомодуліну та фракцій МСМ в сироватці крові у хворих на гострий гнійний верхньощелепний синусит показав зростання ступеня цієї залежності під час розпалу хвороби та його зменшення для фракції $МСМ_{254}$ у період ранньої реконвалесценції. Ці дані дозволяють припустити, що одним з чинників ендотеліальної дисфункції в розпал хвороби у даного контингенту пацієнтів є ендотоксикоз, який зумовлений накопиченням $МСМ_{254}$. У той же час у осіб із загостренням хронічного синуситу, як у розпал хвороби, так і в період ранньої реконвалесценції існує позитивна кореляція між вмістом тромбомодуліну та фракції $МСМ_{254}$, що вказує на продовження патологічного процесу навіть після зменшення його клінічних проявів. Якщо

врахувати, що забір крові для визначення у ній вмісту тромбомодуліну менш травматичний і менш трудомісткий, ніж забір біоптату ураженої тканини з наступним його гістологічним аналізом, то очевидною є перевага клінічної цінності дослідження обговорюваного маркера.

Висновки: 1. У крові хворих на гнійний верхньощелепний синусит (гострий і загострення хронічного) виявлено зростання показника тромбомодуліну – маркера ендотеліальної дисфункції.

2. В розпал гнійного верхньощелепного синуситу обох клінічних форм відмічено прямий кореляційний зв'язок між підвищеним вмістом тромбомодуліну і $МСМ_{254}$ у крові, що може вказувати на важливу роль ендогенної інтоксикації в розвитку ендотеліальної дисфункції.

3. Нормалізація вмісту тромбомодуліну у крові реконвалесцентів при гострому і загострені хронічного гнійного верхньощелепного синуситу відстає від строків зникнення клінічних симптомів. При цьому зберігається підвищений вміст $МСМ_{254}$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Boehme M. Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil-derived proteases and oxygen radicals / M. Boehme, P. Galle, W. Stremmel // Immunology. – 2002. – Vol. 107. – P. 340–349.

2. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Физиология и патофизиология эндотелия ; под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–38.

3. Clinical importance of thrombomodulin serum levels / F. Califano, T. Glovanniello, P. Pantone [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2000. – № 4. – P. 59–66.

4. Андрейчин Ю. М. Морфологічні зміни слизової оболонки при одонтогенних верхньощелепних синуситах / Ю. М. Андрейчин // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 3. – С. 11–12.

5. Андрейчин Ю. М. Ультраструктурні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи при хронічних синуситах / Ю. М. Андрейчин // Ринологія. – 2009. – № 1. – С. 13–17.

6. Плужников М. С. Воспалительные и аллергические заболевания носа и околоносовых пазух / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова – К. : Здоровье, 1990. – 114 с.

7. Plasma thrombomodulin in health and diseases / S. Takano, S. Kimura, S. Ohdama, N. Aoki // The American Society of Hematology. – 1990. – Vol. 76, Issue 10. – P. 2024–2029.

8. Пискунов С. З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух / С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов. – Воронеж : Изд-во ВТУ, 1991. – 184 с.

9. Salder Y. E. Thrombomodulin structure end function / Y. E. Salder // Thromb. Haemost. – 1997. – Vol. 78, № 1.– P. 392–395.

10. Яковлев В. М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / Яковлев В. М., Новиков А. И. – М. : Медицина, 2000. – 172 с.

11. Путилина М. В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях / М. В. Путилина // Врач : научно-практический и публицистический журнал. – 2012. – № 7. – С. 24–28.

THROMBOMODULIN AS MARKER OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH MAXILLARY SINUSITIS

©Yu. M. Andreychyn

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The examinations of 51 patients with purulent maxillary sinusitis (acute and exacerbation of chronic) patients are presented. In the patients' blood the valid increasing of thrombomodulin is detected, that confirmed the evidence of endothelial dysfunction. The direct medium/average correlation between concentrations of thrombomodulin and medium sized molecules (MSM 254 and MSM 280) is determined at height of the disease. The normalization of thrombomodulin content at convalescents was late than clinical recovery.

KEY WORDS: purulent maxillary sinusitis, thrombomodulin, medium sized molecules.

Погляд на проблему

УДК 616 – 053.31 -:07

МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ

©Т. В. Сандуляк

Харківська медична академія післядипломної освіти

РЕЗЮМЕ. Визначені ВООЗ складові поняття здоров'я адаптовані для потреб новонароджених у вигляді компонент, які наповнили доказовими критеріями для оцінки індивідуального стану здоров'я. Фізичне здоров'я визначають гестаційний, календарний та постконцептуальний вік немовляти; фізичний та психомоторний розвиток; морфологічні та функціональні відхилення; імунобіологічна реактивність і резистентність. Душевне – стан зорового, слухового, тактильного та інших аналізаторів та відсутність дії на них стресу. Духовне (ментальне) здоров'я формують рівень IQ, мислення, пам'ять і характеристики крику, як маркера передмовного розвитку. Критерії соціальної складової: соціально-економічний статус сім'ї, безпечне екологічне середовище, гарантована якість продуктів харчування, питної води, медичної допомоги та інші соціальні гарантії, що надаються матерям і дітям державою. За результатами оцінки складається матриця (образ) стану здоров'я для динамічного спостереження і клінічного аудиту якості медичної допомоги.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: визначення здоров'я; складові компоненти та критерії індивідуальної оцінки здоров'я; матриця для динамічного спостереження.

Вступ. У 1998 році Європейське регіональне бюро ВООЗ прийняло концепцію «Здоров'я для всіх у XXI столітті». У ній сформульовані сучасні принципи перинатальної допомоги, направлені на забезпечення сприятливого перебігу вагітності й пологів, фізіологічного догляду за новонародженою дитиною, організації раннього грудного вигодовування і необмеженого контакту матері і дитини. Ці підходи успішно втілені сьогодні в систему охорони здоров'я України. Наступний крок – диспансеризація, динамічне спостереження та лікування дітей, яким надана допомога у перинатальних центрах [1]. Окрім неонатологів, таке завдання покладається на лікарів загальної практики, педіатрів та суміжних спеціалістів, котрі спостерігають хворих та дітей групи ризику, а також на організаторів охорони здоров'я. Їм потрібні конкретні критерії визначення стану здоров'я для формування груп диспансерного спостереження, організації та надання необхідної медичної та соціальної допомоги і проведення клінічного аудиту її якості.

З відміною у 2006 році наказу МОЗ України № 434 практично скасовані критерії оцінювання (вимірювання) стану індивідуального здоров'я дитини. Чинні накази МОЗ України № 152 [2] та №149 [3] регламентують медичний догляд за здоровими новонародженими та дітьми від 0 до 3 років, містять способи і критерії оцінки фізичного розвитку, окреслюють окремі вимоги до оцінки психомоторного розвитку доношених немовлят. Запропонована клінічна настанова з неонатології 2007 року [4] також пропонує тактику ведення здорових та хворих немовлят, визначає характеристики окремих патологічних станів, але не надає критеріїв комплексної оцінки їх здоров'я.

Медичний догляд за новонародженими і дітьми раннього віку – це комплекс заходів, які здійснюються медичними працівниками із залученням родин і соціальної служби у відповідності до потреб дітей різного вікового періоду розвитку. Догляд спрямований на створення оптимальних умов для їх здорового гармонійного фізичного, розумового та соціального розвитку в сприятливому безпечному середовищі, забезпечення раціонального вигодовування та харчування, профілактику захворювань і травматизму, формування навичок здорового способу життя. Обов'язкові складові медичного догляду кожної дитини в Україні включають: регулярний медичний огляд; забезпечення фізіологічних умов розвитку та «розвиваючого догляду» для передчасно народжених дітей; раціональне вигодування та харчування; створення безпечного середовища і доступність допомоги [3].

Клінічний аудит якості медичної допомоги новонародженим та дітям до 3-х років показав, що на практиці неонатологи, педіатри, сімейні лікарі та спеціалісти часто проводять медичний огляд на «своє бачення», а не за вимогами наказів. Наслідками цього є неповноцінна оцінка стану здоров'я кожної дитини; формальний моніторинг фізичного та психомоторного розвитку; несвоєчасне виявлення та неефективне лікування захворювань і патологічних станів; запізніле визначення тактики подальшого медичного спостереження та обстеження дитини; відсутня оцінка вигодовування та харчування; необгрунтоване проведення або відмова від вакцинації; в картці не фіксується консультування та поінформованість батьків з питань догляду за дитиною, раціонального харчування, розвитку малюка, профілактики нещасних випадків та травм. На наш погляд, таке виконання протоколів зумовлене не лише недостатньою компетентністю спеціалістів знаходити та вирішувати проблеми дитини, а й нечіткими критеріями щодо ви-

значення стану здоров'я немовлят. Так, перший огляд новонародженого проводиться за схемою лікарського обстеження при народженні з оцінкою фізичного розвитку за методикою Балларда, котра прийнятна тільки для здорових дітей. Не завжди проводяться функціональні обстеження. Перед вакцинацією та випискою додому не оцінюються реактивність і резистентність дитини та ін.

Мета дослідження. На основі визначення здоров'я ВООЗ створити методику оцінки стану (рівня) здоров'я новонародженої дитини, котра дозволить доказово вирізнити хворих, немовлят групи ризику та здорових і вибрати для них відповідний ресурс медичної допомоги, проводити тривале диспансерне спостереження і клінічний аудит якості медичної допомоги.

Основна частина. «Здоров'я – стан повного фізичного, душевного, духовного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб чи фізичних дефектів». Це визначення наведено у Преамбулі до Статуту ВООЗ у 1946 році, а набрало силу з 7 квітня 1948 року [5] та з тих пір не змінювалось. Вказане визначення не може бути використано для оцінки здоров'я на індивідуальному та популяційному рівнях, бо воно не базується на конкретних критеріях доказової медицини, котрі можна описувати, вимірювати, порівнювати, моніторувати та відтворити у відповідності з віковими, територіально-географічними, етнічними та соціально-медичними умовами середовища індивіда та суспільства.

У різних країнах для різних цілей вироблено більше 80 визначень «здоров'я» та розроблені різноманітні концепції та моделі, зокрема: медична, біомедична, біосоціальна [6, 7], психологічна та ціннісно-соціальна [8, 9, 10]. Серед них ми не знайшли такої, що відповідала б вимогам диспансеризації новонароджених та дітей раннього віку.

При створенні методики оцінки стану індивідуального здоров'я дитини взяли характеристики, визначені ВООЗ як основні компоненти здоров'я: фізична, душевна, духовна, соціальна, та адаптували їх до потреб новонароджених, наповнивши критеріями оцінки, які вже впроваджені в охороні здоров'я і використовуються лікарями спеціалістами.

Критерії фізичного здоров'я:

– гестаційний, календарний та постконцептуальний вік з прийнятим у статистиці поділом за відповідним віком;

– фізичний розвиток (гармонійний, з випередженням або затримкою);

– морфологічний стан органів і систем (без відхилень або зі змінами, встановленими клінічними, морфологічними та інструментальними методами візуалізації, описування та вимірювання);

– функціональний стан органів і систем (ступінь компенсації функції за параметрами гомеостазу, котрі вимірюються лабораторними та (або) інструментальними обстеженнями і обробляються за формулою стандартизації (рис. 1) – компенсований, субкомпенсований та декомпенсований);

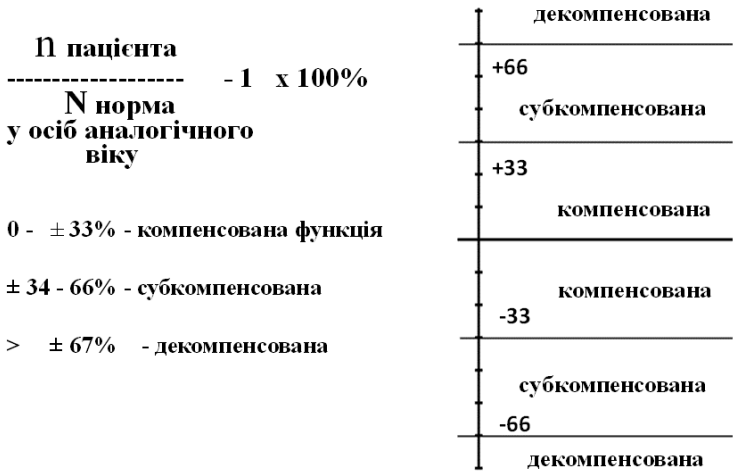


Рис. 1. Формула стандартизації функціональних показників здоров'я.

– імунологічна реактивність та резистентність (нормальна, підвищена, знижена, спотворена).

– імунобіологічна реактивність та резистентність (нормальна, підвищена, знижена, спотворена).

Імунобіологічна реактивність – актуальний стан дитини, що дозволяє їй реагувати на зміни середовища, котрий включає 3 нерозривних у взаємодії між собою ланки: вегетативну нервову систему, ендокринну (гормональну регуляцію потреб організму) та імунну систему. Імунна система включає клітинні та гуморальні механізми реакції на антигени зовнішнього і внутрішнього середовища, зокрема стан вродженої та набутої адаптивної ланок клітинного і гуморального імунітету.

Алгоритм оцінки імунної реактивності:

Перший рівень – оцінка факторів ризику імунної недостатності (ІН) та (або) дисфункції імунної системи (ДІС);

Другий рівень – огляд з визначенням клінічних маркерів та синдромів ІН та ДІС.;

Третій рівень – обстеження гемограми з аналізом кількості макрофагів моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів і лімфоцитів крові.

Отримані результати індивідуального обстеження дитини на 1–3 рівнях дозволяють зробити висновок про наявність та ступені компенсації ІН або ДІС.

Четвертий рівень – обстеження імунного статусу (імуноглобуліни A, M, G, E, а також Т- і В-лімфоцити, цитокіни, фракції комплементу тощо).

За результатами обстеження чотирьох рівнів випливає орієнтовний «образ патології», дитину консультує імунолог, визначає необхідні додаткові імунохімічні та імуногенетичні дослідження для встановлення діагнозу.

Критерії душевного здоров'я:

– зір та емоційні реакції на зорове подразнення;

– слух та реакції на звукове подразнення;

– нюх та реакції на запахи;

– смак та реакції на смакові подразнення;

– реакції немовляти при відчутті дотику, температурна та інші види чутливості для створення комфортних умов виходжування;

– несвідоме статеве відчуття та створення біологічного контакту з матір'ю та батьком.

Критерії духовного (ментального) здоров'я:

– інтелект (визначають за адаптованими методиками Векслера і оцінки IQ);

– пам'ять;

– мислення;

– передмовний розвиток (крик), мовлення.

Методики оцінки пам'яті, мислення та крику у новонароджених в даний час ще в стадії розробок або адаптації для широкого використання у практичній роботі.

Критерії соціального благополуччя:

– обтяженість анамнезу сім'ї і родини новонародженої дитини за направленістю та величиною ризику [11, 12, 13];

– соціально-економічний статус сім'ї (встановлюється органами місцевого управління за рівнем доходів на члена сім'ї від рухомого та нерухомого майна та всіх отриманих виплат як високий, середній, низький або незабезпечений) [10, 11, 13];

– безпечне екологічне середовище (безпечне або небезпечне за рішенням державних установ в регіоні) [14];

– гарантоване забезпечення якісною водою та харчовими продуктами;

– гарантована якість медичної допомоги [11, 13];

– інші соціальні гарантії, які надаються дітям, сім'ям з дітьми, вагітним, роділлям та породіллям, матерям по догляду за дітьми в нашій країні [13].

Об'єднавши результати комплексної оцінки стану здоров'я за критеріями в матрицю (табл. 1), отримали індивідуальний рівень здоров'я дитини, котрий фіксує динаміку її росту і розвитку, характер перебігу патології при диспансерному спостереженні та дозволяє на доказовому рівні визначати подальшу тактику виходжування, обстеження та лікування.

Висновок. Визначені ВООЗ складові поняття здоров'я адаптовані до потреб новонароджених,

Таблиця 1. Матриця оцінки стану здоров'я новонародженої дитини

Критерії	Розподіл дітей за станом здоров'я		
	здорові	група ризику	хворі
1	2	3	4
Фактори ризику в анамнезі	–	+	+
Гестаційний вік (тижнів):			
– більше 42		+	+
– 42–37	–		
– 36–33		+	+
– 32–28			+
– менше 28			+
Календарний вік (годин, днів):			
– 0–7			
– 7–28			
Фізичний розвиток:			
– гармонійний	–		
– з випередженням		+	
за масою тіла			
за зростом			
макросомія			+
– з відставанням		+	
за масою тіла			
за зростом			
малий для гестаційного віку			+

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Морфологічний стан органів			
– без відхилень	–		
– з відхиленнями (перелік патології, аномалій та вад розвитку)			+
Функціональний стан органів та систем:			
– компенсована функція	–	–	+
– субкомпесована			+
– декомпенсована			+
Імунобіологічна реактивність:			
– нормальна	–	–	
– знижена			+
– підвищена			+
– спотворена			+
Стрес через подразнення органів відчуття:			
– зору	–	+	+
– слуху	–	+	+
– нюху	–	+	+
– смаку	–	+	+
– дотику	–	+	+
– вплив температури	–	+	+
Інтелектуальний розвиток:			
– IQ (адаптований для новонароджених)	–	–	+
– Індекс Векслера (адаптований)	–	–	+
– характеристики крику	–	+	+
Соціально-економічний статус сім'ї:			
– високий	–		
– середній	–		
– низький		+	+
– незабезпечений		+	+
Екологічне середовище			
– безпечне	–		
– небезпечне		+	+
Якість медичної допомоги:			
– задовільна	–		
– незадовільна		+	+
Якість питної води, продуктів харчування:			
– якісні	–		
– неякісні		+	+

розроблені критерії оцінки стану їх здоров'я та сформовано матрицю для динамічного спостереження і проведення клінічного аудиту якості медичної допомоги дітям раннього віку.

Перспективи подальших досліджень. Розроблення і впровадження критеріїв оцінки фізичного розвитку, морфологічних і функціональних відхилень у дітей з малою масою тіла при народженні. Активне вивчення стану і ролі імунної реактивності в різних регіонах. В подальшому очікується доопрацювання та широке впровадження в клінічну практику критеріїв душевного і духовного здоров'я та запровадження соціальних стандартів, прийнятих в країнах ЄЕС з розвиненою медициною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко Т. В. Стан надання перинатальної медичної допомоги в Україні / Т. В. Авраменко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, №1(3).– С. 7–10.

2. Наказ МОЗ України №152 від 04.04.2005 «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною». – К. – 120 с.

3. Наказ МОЗ України №149 від 20.03.2008 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» – К. – 98 с.

4. Оцінка стану новонародженої дитини після народження та в період постнатальної адаптації. Необхідні медичні втручання» // Клінічна настанова з неонатології /

Автори: Годованець Ю. Д. Добрянський Д. О. Загорулько Т. Д. Костюк О. О. та ін. – К. – 2007. – 60 с.

5. Преамбула к Уставу (Конституции) Всемирной организации здраво-охранения / ВОЗ. Поправки WHA 51/23.– С. 2 (вступили в силу 15.09.2005). Режим доступу: http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/Ru constitution-ru.pdf

6. Щепин О. П. Методические рекомендации по изучению здоровья населения / О.П. Щепин [и др.]. – М, 2005. – 70 с.

7. Щедрина А. Г. Онтогенез и теория здоровья: методологические аспекты / А. Г. Щедрина. – Новосибирск : СО РАМН, 2003. – 164 с.

8. Бондаренко І. Г. Валеологія. Ч. І. : методичні рекомендації / І. Г. Бондаренко. – Миколаїв : Вид-во ЧДУ ім. Петра Могили, 2012. – 52 с.

9. Міхеєнко О. І. Комплексна методика оцінки рівня здоров'я організму людини / О. І. Міхеєнко // Проблеми фізичного виховання і спорту. – 2011. – № 6. – С. 93–101.

10. Социальные детерминанты здоровья / ВОЗ. Шестьдесят шестая сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения. – А66/15 от 11 марта 2013 г. – 9 с.

11. Обзор социальных детерминант здоровья и разрыва по показателям здоровья в Европейском регионе ВОЗ : резюме / Обзор Михаеля Мармот, UCL // ВОЗ, Европейское региональное бюро. – 2013. – С. 9–10.

12. Федорців О. Є. Медико-соціальні проблеми дітей сьогодення / О. Є. Федорців // ПАГ. – 2007. – № 4. – С. 7–8.

13. Моісеєнко Р. О. Вплив деяких соціально-економічних чинників на формування здоров'я та смертність дітей / Р. О. Моісеєнко // Перинатологія та педіатрія. – 2009. – № 3(99). – С. 17–21.

14. Сергета І. В. Моніторинг стану здоров'я людини та його особливості в сучасних екологічних умовах [Електронний ресурс] / [Сергета І. В., Осадчук Н. І., Мостова О. П. та ін.] // Збірник наукових статей III-го Всеукраїнського з"їзду екологів з міжнародною участю. – Вінниця, 2011. – Т. 2. – С.435–438. Режим доступу: http://eco.com.ua/.

METHODOLOGY TO DEFINE HEALTH CONDITION OF NEWBORNS

©T. V. Sandulyak

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Studies

SUMMARY. Constituent concepts of health, defined by World Health Organization (WHO) are geared to needs of newborns in the form of components, filled in with evidence-based criteria of individual health condition assessment. Physical health is evaluated according to the following: gestational, calendar and post-conceptual age of a newborn; physical and psychomotor development; morphological and functional fluctuations; immunobiological reactivity and resistence. Emotional health is assessed according to condition of visual, hearing, tactile and other analyzers and absence of stress impact on them. Spiritual (mental) health forms the IQ level, thinking, memory, and screaming characteristics as a marker of pre-language development. Social component of health consists of the following: social and economical family status, safe ecological environment, guaranteed quality of drinking water, food products, medical care and other social guarantees, which are provided to mothers and children by state. According to assessment results a matrix (image) of health is made to manage the dynamical observation and clinical auditing of medical care quality.

KEY WORDS: health definitions; constituent components and criteria of individual health assessment; matrix for dynamical observations.

Отримано 12.05.2014

МАТЕРІАЛИ
VII НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПАТОЛОГІЇ ЗА УМОВ ДІЇ НАДЗВИЧАЙНИХ ФАКТОРІВ НА ОРГАНІЗМ»

30–31 жовтня 2014 р.

м. Тернопіль

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©Р. О. Авдєєва, А. Б. Бойків, О. В. Авдєєв

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

Запропоновано моделювання пошкодження пародонта шляхом однократної дії ультразвуку на пародонт експериментальних тварин. Через три доби від початку експерименту спостерігається патологічна перебудова тканин пародонта, що проявляється набряком; появою в периваскулярному просторі вогнищ лімфоцитарної та плазмоцитарної інфільтрації; збільшенням кількості фібробластів; появою лейкоцитів; гіперкератозом епітелію ясен (передусім міжзубного сосочка, ясневої борозни); мукоїдним набряком; вакуолізацією цитоплазми епітеліоцитів; сплощенням клітин шипуватого шару; появою акантотичних розростань; розростанням сполучної тканини; стовщенням судинних стінок; десквамацією ендотеліоцитів з оголенням базальних мембран; зміною інтенсивності PAS-реакції (накопичення глікогену в епітелії); редукцією одонтобластів. У тканинах пародонта щурів маргінальні й альвеолярні ясна покриті багатошаровим плоским зроговілим епітелієм, виявляється помірно виражений гіперкератоз епітелію міжзубного сосочка, ясневої борозни, епітелію прикріплення зі стовщенням рогового шару на тлі стоншення шипуватого та зернистого шарів, згладжування сосочкового шару. На поверхні епітелію знайдені ділянки стоншення епітелію (до 2–3 клітин у товщину) заповнених роговою речовиною. У періодонтальному просторі виявляються лімфоцити, макрофаги і нейтрофільні лейкоцити. Капіляри повнокровні з осередковими паравазальними крововиливами, гіаліновими тромбами. Кортикальні пластинки альвеолярної кістки стоншені, лакуни губчатої кісти різного калібру. Спостерігається заміщення остеоцитів еозинофільним остеоїдом, розростання сполучної тканини. Таким чином, описані морфологічні зміни в тканинах пародонта дозволяють оцінювати їх як прояв запальних та дистрофічно-запальних процесів за порушеної мікроциркуляції, метаболічних розладах.

РОЛЬ СТРЕСУ У ФОРМУВАННІ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ

©В. М. Акімова, Н. З. Луців

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

Вступ. Гострий холецистит (ГХ) займає друге місце після гострого апендициту у структурі гострих абдомінальних захворювань. Незважаючи на ефективність лікування, поширеність захворюваності на гострий холецистит зростає. Враховуючи такі тенденції, виникає потреба у більш детальнішій оцінці функціонального стану пацієнта для удосконалення дифдіагностики та лікувальної тактики. В результаті багатьох досліджень було доведено: найкраще вимогам об'єктивної оцінки стану хворого відповідають типи загальних неспецифічних адаптаційних реакцій.

Мета: оцінити частоту виявлення адаптаційних реакцій дистресу, як несприятливих для перебігу ГХ.

Матеріали та методи досліджень: Проведено обстеження 80 осіб. Основна група: хворі на гострий холецистит (ГХ) віком 63,5±3,13 років. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Пацієнти основної групи були розподілені на 2 групи: I група – хворі на ГХ (30 осіб) до операційного втручання, II група – хворі на ГХ після операційного втручання (30 осіб). Тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції визначали згідно з класичною методикою Гаркаві Л.Х., Квакіної Е.Б., Уколової М.А. (1990), з модифікацією Радченко О.М. (2004).

Результати дослідження: У результаті даного дослідження було встановлено, що у хворих на ГХ у групі I розвиваються 4 типи адаптаційних реакцій. Причому у 16,6 % обстежених встановлено адаптаційну реакцію спокійної активації, яку відносять до реакції еустресу, що є найсприятливішою для перебігу патологічного процесу. Цей тип адаптаційної реакції характеризується мінімальним відхиленням імунологічних показників від норми, активним функціонуванням усіх складових імунної систем. Адаптаційні реакції дистресу (стрес – 30 % та переактивація – 6,6 %) визначено у 36,6 % хворих. Ці адаптаційні реакції, що мають несприятливий потенціал для перебігу захворювання, виявлялися в 2,2 раза частіше, ніж адаптаційні реакції зі сприятливим потенціалом. Найчастіше у даній групі спостерігалася реакція орієнтування – у 46,6 %. Реакція орієнтування характеризується менш вираженими ознаками запалення, ніж стрес, що може бути недостатнім для подолання пошкодження. Встановлено, що за умов підвищених вимог організму (у даному випадку – наявність запального процесу жовчного міхура) ця реакція частіше переходить у стрес-реакцію. При встановленні такого типу адаптаційних реакцій у лікувальній практиці слід звертати увагу на особливості імунного статусу. Необхідно попереджати перехід реакції орієнтування у стрес-реакцію. Операційний стрес, як відомо, зумовлює зміни гомеостазу різного ступеня вираженості. Аналіз неспецифічних адаптаційних реакцій у хворих II групи свідчить, що реакції еустресу (спокійна та підвищена активація) спостерігалась у 20 % обстежених, відповідно реакція спокійної активації становила – 10 %, реакція підвищеної активації – 10 %. Несприятливі типи реакцій (стрес, переактивація, неповноцінна адаптація) виявили у 49,9 % пацієнтів, відповідно реакція стресу – 40 %, реакція переактивації – 6,6 %, реакція неповноцінної адаптації – 3 %, тобто несприятливий потенціал у 2,4 раза переважає сприятливий у порівнянні з I групою. Реакція орієнтування виявилась у 30 % хворих.

Висновок: У пацієнтів, хворих на ГХ, після операційного втручання частка загальних адаптаційних реакцій дистресу зростає, що свідчить про стресогенний характер втручання і має несприятливий потенціал для перебігу захворювання.

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ НАНОСТРУКТУРНОГО ДІОКСИДУ КРЕМНІЮ – ВАЖЛИВЕ ЗАВДАННЯ БІОХІМІЇ І ТОКСИКОЛОГІЇ

©І. А. Бандас, М. М. Корда

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

Широке поширення і суспільне визнання досягнень нанотехнологій стримується побоюваннями, зумовленими можливою наявністю у наночасток і наноматеріалів потенційно несприятливих ефектів для здоров'я людини. Наноструктурний аморфний діоксид кремнію (SiO_2) є одним з пріоритетних видів наноматеріалів, експозиція людини до якого постійно зростає, оскільки наночастинки SiO_2 використовуються у всезростаючих масштабах як у промисловості (для виготовлення напівпровідників, спеціальних матеріалів з унікальними фізичними властивостями), так і у медицині (переносник ліків), фармакології (сорбент) і косметології. За даними деяких робіт, наночастинки SiO_2 можуть чинити шкідливу дію на клітини тварин і людини in vitro, а також in vivo при інгаляційному поступленні в організм. Зокрема, було показано, що для них характерна каталітична генерація реакційноздатних форм кисню, яка була виявлена в безклітинній системі і в культурі кератиноцитів та альвеолярних епітеліоцитів. Наночастинки SiO_2 здатні поглинатися клітинами за механізмом ендоцитозу. У культурі стовбурових клітин ембріона миші наночастинки SiO_2 придушували диференціювання в нормальні кардіоміоцити. Апоптоз і зміни в експресії білків p53, Bax і Bcl-2 під дією наночастинок SiO_2 були виявлені в нормальних клітинах печінки. Однак питання про біологічні ефекти цих наночастинок при їх пероральному, внутрішньочеревному чи внутрішновенному надходженні в організм досліджений недостатньо. У зв'язку з цим дослідження патогенетичних механізмів токсичних ефектів наноструктурного діоксиду кремнію при пероральному чи внутрішньовенному шляхах надходження становить великий інтерес як для вирішення фундаментальних проблем нанотоксикології, так і для практики застосування даних наночастинок в медицині, фармакології чи косметології.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗОРОВИХ ФУНКЦІЙ ПІД ВПЛИВОМ РОБОТИ ЗА КОМП'ЮТЕРОМ

©Н. Б. Бегош, О. В. Бакалець, С. В. Дзига, Н. О. Суслова, Т. А. Заєць

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

Збільшення об'єму інформаційного навантаження в навчальних закладах проявляється змінами у діяльності органів і систем. Оскільки під час роботи за комп'ютером основне навантаження виконує зоровий аналізатор, все більшого значення набуває функціональний стан органа зору.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей змін гостроти зору та контрастної чутливості в осіб молодого віку під впливом роботи за монітором комп'ютера. Було сформовано дві групи по 60 студентів-волонтерів віком 17–19 років з еметропічною та міопічною рефракцією слабкого ступеня. В якості зорового навантаження використовували текст наукового змісту шрифтом «Times New Roman» розміром 14. Усі студенти працювали протягом однієї години за рідкокристалічними моніторами з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог.

Встановлено, що гострота зору в контрольній групі незначно змінювалась та знизилась на 27 %, порівняно з даними на початку дослідження у студентів з порушеним зоровим статусом. Контрастна чутливість на початку обстеження у осіб з міопією була нижчою на 23 %, ніж у еметропів. Одногодинне зорове навантаження у студентів з еметропією супроводжувалось зниженням даної величини на 34 %. При цьому у другій групі осіб цей показник перевищив такий у обстежених з нормальним зоровим статусом на 58,2 % на обох очах.

Таким чином, отримані результати свідчать про суттєві зміни зорових функцій, особливо в осіб з порушеним зоровим статусом, та вказують на необхідність відповідального ставлення до цієї проблеми. Для цього потрібно активно впроваджувати в практику проведення профілактичних заходів, направлених на зменшення негативного впливу різних чинників на орган зору та покращення його функціонування під час роботи за монітором комп'ютера.

ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ ТА СУПУТНЬОГО ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ

©Р. В. Близнюк

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

В патогенезі тяжкої травми провідну роль відіграє розвиток синдрому поліорганної недостатності. З одного боку, він залежить від тяжкості травми, з іншого – реактивності і резистентності організму, що зумовлено наявністю супутніх захворювань та зовнішніх екстремальних впливів. Недостатньо вивченими продовжують залишатися патогенні механізми печінкової дисфункції в умовах політравми за наявності супутнього хронічного гепатиту.

Мета роботи – з'ясувати жовчоутворювальну функцію печінки в динамці гострого періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби після моделювання політравми в умовах хронічного гепатиту.

Експерименти виконані на нелінійних білих щурах масою 180–200 г. Хронічний гепатит моделювали за методом Siegers C.P. et al. (1982), політравму – за методом Секели Т. Я. та Гудими А. А. (2008). У піддослідних тварин через 1, 3 і 7 діб після нанесення травми вивчали жовчоутворювальну функцію печінки за методикою Дрововоз С. М. і співавт., 1994.

Дослідження показали, що на тлі політравми утворення загальних жовчних кислот зменшувалося в порівнянні із контрольною групою, вміст холестеролу практично не змінювався, значно знижувалося холато-холестеролове співвідношення. В умовах супутнього хронічного гепатиту виникали більші порушення утворення холатів, що на тлі практично аналогічного вмісту холестеролу зумовлювало більші порушення холато-холестеролового співвідношення у всі терміни спостереження.

Таким чином, супутній хронічний гепатит створює передумови для поглиблення печінкової дисфункції в умовах політравми.

РОЛЬ МАГНІЮ У ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛІМЕНТАРНОГО ОЖИРІННЯ

©О. О. Боб, І. В. Антонишин, М. І. Марущак

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

Магній необхідний для нормального протікання безлічі біохімічних реакцій і фізіологічних процесів, які забезпечують енергетику і функції різних органів, що визначає його провідну роль у забезпеченні системного функціонування.

Тому метою нашого дослідження було встановити рівень магнію у крові щурів у динаміці дієт-індукованого аліментарного ожиріння.

Експериментальну модель аліментарного ожиріння відтворювали шляхом застосування індуктора харчового потягу – натрієвої солі глутамінової кислоти у співвідношенні 0,6:100,0 та висококалорійної дієти. Методом абсорбційної спектрометрії визначали вміст магнію у крові 18 щурів-самців (сумарно плазма і форменні елементи крові).

Встановлено тенденцію до зменшення за умови надмірної маси тіла (через 14 діб після початку експерименту) та статистично значиме зниження рівня магнію у крові при аліментарному ожирінні (через 28 діб після початку експерименту) на 16,8 % ($p<0,05$). Зниження рівня магнію можна пояснити, насамперед, дефіцитом його споживання, а також зменшенням кишкової абсорбції магнію за умови дієт-індукованого аліментарного ожиріння. Також нами встановлено негативний взаємозв'язок між рівнем магнію і вторинними продуктами пероксидного окиснення ліпідів – активними продуктами тіобарбітурової кислоти у крові експериментальних тварин. Це свідчить про роль магнію у процесах вільнорадикального окиснення при аліментарному ожєирінні.

Висновок. За умови дієт-індукованого аліментарного ожиріння встановлено зниження рівня магнію у крові, що впливає на активацію пероксидного окиснення ліпідів.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ НА 28 ДОБУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

©Ю. В. Боднарчук

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

Цукровий діабет (ЦД) за поширеністю називають неінфекційною епідемією XXI століття. Одним із перших органів, який уражається цим захворюванням, є печінка, оскільки вона бере участь у регуляції обміну вуглеводів. Тому метою нашого дослідження було встановити морфологічні зміни печінки на 28 добу розвитку стрептозотоцинового ЦД.

Для дослідження використали печінку 10-ти статевозрілих щурів самців лінії Вістар, які порівно поділялись на дослідну та контрольну групи. Тваринам першої групи моделювали цукровий діабет шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (6 мг на 100г маси тіла) розчиненого у 0,1 М цитратному буферному розчині з pH 4,5. Контрольній групі в еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили цитратний буферний розчин. Забір матеріалу здійснювали на 28 добу експерименту. Рівень глюкози в крові визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою глюкометра фірми «Accu-Chec» (Німеччина). Використали гістологічний та електронно-мікроскопічний методи дослідження.

Встановлено на 28 добу розвитку експериментального ЦД рівень глюкози підвищується до 15,63±0,56 ммоль/л, $p<0,001$ (контроль 5,12± ммоль/л, $p<0,001$). Спостерігається нерівномірне розширення синусоїдів та перикапілярних просторів. Відзначається лімфо-гістіоцитарна інфільтрація навколо портальних трактів, незначна деструкція міжчасточкових жовчних протоків. У гепатоцитах спостерігається вакуолізація цитоплазми, просвітлення матриксу мітохондрій та деструкція їх крист. Спостерігається достовірне зменшення площі гепатоцитів до 212,42±42,25 мкм^2 (контроль – 225,61±40,01 мкм^2, $p=0,001$), натомість площа їх ядер зростає до 37,78±6,53 мкм^2 (контроль 38,07±5,21 мкм^2, $p=0,001$). Такі зміни пов'язані із зменшенням кількості в них глікогену.

Таким чином, на 28 добу розвитку експериментального ЦД спостерігаються: дистрофічно-деструктивні процеси у гепатоцитах, достовірне зменшення їх площі за рахунок розпаду глікогену; гістіо-лімфоцитарна інфільтрація портальних трактів.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ NO-СИНТАЗИ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ТА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОГО МЕХАНІЗМУ ДІЇ

©Т. І. Бондарчук, І. С. Фоменко, О. Я. Скляров

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) займають чільне місце у переліку чинників, вплив яких призводить до розвитку деструктивних змін органів травної системи. Більшість існуючих НПЗП неселективно блокують синтез обидвох ізоформ циклооксигенази (ЦОГ) і в такий спосіб пригнічують синтез простагландинів. Існують НПЗП, що селективно інгібують ЦОГ-2, вони практично позбавлені ульцерогенного впливу на шлунок, проте можуть зумовлювати побічні ефекти з боку серцево-судинної системи. Тому перспективним напрямком у пошуку нових протизапальних засобів є створення НПЗП, ковалентно зв'язаних із H_2S, найкраще описаним із яких є АТВ-346. Проте вплив АТВ-346 на рівень процесів ліпопероксидації та активність NO-синтази (NOS) порівняно з впливом інших НПЗП залишається маловивченим.

Мета дослідження – дослідити вплив НПЗП різного механізму дії на показники ліпопероксидації та активність NOS у СОШ і ПЗ щурів.

Матеріал і методи дослідження. Безпородні щури-самці масою 180–200 г були розділені на 4 групи (по 8 у кожній): 1) інтактні; 2) тварини, яким вводили напроксен (неселективний ЦОГ інгібітор); 3) щурі, які отримували АТВ-346 (H_2S-зв'язаний НПЗП); 4) тварини, яким вводили целекоксиб (селективний ЦОГ-2 інгібітор). Усі досліджувані НПЗП вводили в дозі 10 мг/кг per os. При транслюмінаційному освітленні визначали площу та ступінь структурно-геморагічних ушкоджень (СГУ) СОШ, після чого СОШ і ПЗ гомогенізували. У гомогенатах визначали активність NOS та вміст продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК).

Результати й обговорення. Напроксен спричинював СГУ у вигляді глибоких ерозій і виразок загальною площею 18±3,9 мм^2 та індексом деструктивних ушкоджень – 5,8±0,5 бала. Натомість АТВ-346 не зумовлював розвитку значних ушкоджень СОШ, що можна пояснити цитопротективною дією H_2S. Целекоксиб суттєво не порушував цілісності СОШ, але поверхня шлунка практично всіх тварин цієї групи була вкрита шаром нерозчинного слизу, що може бути наслідком посилення злущення епітелію. Рівень продуктів ТБК у СОШ і ПЗ достовірно зростав при введенні усіх досліджуваних НПЗП, вказуючи на активування процесів ліпопероксидації в цих органах. За умов дії усіх НПЗП у СОШ спостерігається зростання активності загальної NOS за рахунок стрімкого посилення активності iNOS (у 3,5 – 4 рази ($p<0,01$)), не зважаючи на різний вплив цих препаратів на морфологічний стан СОШ. У тканині ПЗ за умов дії усіх НПЗП активність загальної NOS має тенденцію до зниження за рахунок перерозподілу ізоформ цього ферменту: активність iNOS зростає удвічі ($p<0,05$), а активність eNOS знижується приблизно в 3 рази ($p<0,05$).

Висновки. Неселективне інгібування ЦОГ напроксеном спричинювало формування структурно-геморагічних ушкоджень СОШ, активування процесів ліпопероксидації та зростання активності iNOS як в СОШ, так і в ПЗ. Одноразове введення H_2S-зв'язаного напроксену (сполуки АТВ-346) не спричинювало ульцерогенної дії в шлунку, проте й не чинило антиоксидантного ефекту, оскільки рівень продуктів ТБК, а також активність iNOS були на рівні таких при дії напроксену в обидвох досліджуваних тканинах. Селективне інгібування ЦОГ-2 целекоксибом не викликало формування структурно-геморагічних ушкоджень поверхні СОШ, проте топічна дія цього НПЗП зумовлювала активування процесів ліпопероксидації та зміни активності NOS у СОШ і ПЗ.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК II–III СТАДІЙ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8 У КРОВІ ХВОРИХ НА ТЛІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

©В. В. Вівсянник, Л. О. Зуб, С. В. Скоропляс, Л. О. Гавриш

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Однією з центральних проблем клінічної нефрології до теперішнього часу залишається проблема прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), особливості перебігу цього захворювання, резистентність до традиційної терапії. В даний час є достатня кількість даних, які вказують на значну роль різних видів цитокінів і хемокінів в патогенезі хронічної хвороби нирок. Незважаючи на експериментально обґрунтовану участь названих речовин в патогенезі ХХН, клінічні дослідження їх значення у процесі прогресування цього захворювання малочислені та суперечні.

Метою нашого дослідження було вивчити концентрацію циркулюючого ІЛ-8 в сироватці крові у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) II–III ступенів у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки (ЕВУШДПК).

Матеріал і методи. Обстежено 36 хворих (20 жінок і 16 чоловіків), які були поділені на дві групи: I група з ХХН II–III стадій (n=20, із них 18 – з ЕВУШДПК віком від 46 до 65 років (в середньому 52,5±1,4 року), які знаходилися на лікуванні в нефрологічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні. Діагноз ХХН виставляли згідно з класифікацією хронічної хвороби нирок та ШКФ. II групу склали 16 хворих без ЕВУШДПК віком від 42 до 63 років (в середньому 49,67±1,7 року. У всіх пацієнтів було розраховано індекс маси тіла (ІМТ). До обстеження хворі не приймали медикаментозного лікування. Концентрацію ІЛ-8 в сиворотці крові визначали імуноферментним методом (ELISA). Статистичну обробку проводили за допомогою t-критерія Стьюдента.

Результати досліджень. В результаті проведених нами досліджень було встановлено значне ($p<0,05$) підвищення рівня ІЛ-8 у плазмі крові хворих I групи (121,6±47,1 пг/мл) у порівнянні з показником II групи обстежених без ЕВУШДПК (89,3±13,5 пг/мл). При вивченні кореляційних взаємозв'язків в загальній групі обстежених хворих знайдено наявність позитивного кореляційного взаємозв'язку рівня ІЛ-8 з ІМТ – $r=0,73$; $p<0,05$.

Висновки. Таким чином, у хворих з поєднаною патологією супроводжується підвищенням рівня ІЛ-8 в сиворотці крові, що в подальшому може сприяти розвитку і погіршенню протікання хронічної хвороби нирок II-III стадії у поєднанні з ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки.

МЕХАНІЗМИ НЕОПЛАСТИЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЯЄЧНИКА У ЖІНОК ЗА УЧАСТІ АРГІНАЗИ

©З. Д. Воробець, О. І. Якубець, Д. З. Воробець

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

З'ясування механізмів розвитку раку яєчника (РЯ) та пошук прогностичних маркерів з метою оптимізації діагностики та лікування хворих є актуальною проблемою. РЯ є основною причиною смертності серед хворих на злоякісні новоутворення жіночих статевих органів. Одним із найбільш доступних об'єктів досліджень при цій патології є лімфоцити периферійної крові, які є ключовими клітинами імунної системи та забезпечують компенсаторно-пристосувальні реакції в організмі. Для синтезу NO за участі фермента NO-синтази субстратом є L-аргінін, однак ця амінокислота є і субстратом для аргінази. Аргіназа, як конкуруючий за субстрат фермент, здатна істотно впливати на активність NO-синтазної реакції і належить до важливої ланки у розвитку багатьох патологічних станів організму, а аргінін є важливим субстратом для пухлинного росту. Метою даної роботи було дослідження активності аргінази при розвитку раку яєчника. Лімфоцити периферійної крові виділяли з свіжоотриманої гепаринізованої крові хворих на рак яєчника та клінічно здорових жінок. Показано, що активність аргінази лімфоцитів практично здорових людей становить 106,0±6,7 нмоль сечовини/хв·мг білка. У хворих на РЯ ця активність зростає до 408,1±22,4 нмоль сечовини/хв·мг білка, тобто в 3,8 раза. Вивчені особливості кінетичних характеристик аргінази в лімфоцитах периферійної крові у хворих на РЯ. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що має місце достовірне зростання активності аргінази та зміна її кінетичних характеристик у лімфоцитах периферійної крові хворих на рак яєчника, що призводить до конкуренції з NO-синтазним шляхом метаболізму L-аргініну.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ МОРФОЛОГІЇ СУДИН ЛЕГЕНЕВОГО СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПІВ ЙОГО КРОВОПОСТАЧАННЯ

©М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Слабий

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

Комплексом морфологічних методів (гістологія, гістохімія, електронна мікроскопія, морфометрія) досліджено судинне русло камер серця собак, свиней в'єтнамської породи, білих щурів при хронічному легеневому серці. Артеріальну легеневу гіпертензію та легеневе серце моделювали шляхом виконання правосторонньої пульмонектомії.

Евтаназію дослідних тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Серце розрізали за методикою Г. Г. Автанділова (2002), виділяючи лівий, правий шлуночки, міжшлуночкову перегородку, ліве та праве передсердя. Проводили окреме зважування камер серця та їх планіметрію. Вирізані із частин серця шматочки фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну, проводили через етилові спирти зростаючої концентрації та поміщали у парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5–7 мкм депарафінізували і забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом. У частини сердець судинне русло заповнювалося туш-желатиновою сумішшю через вінцеві артерії з наступним просвітленням препаратів в імерсійному маслі. Забиралися також шматочки серця для електронно-мікроскопічного дослідження. Гістологічні мікропрепарати частин серця досліджували світлооптично та проводили морфометричні виміри.

Встановлено, що правостороння пульмонектомія призводила до легеневої артеріальної гіпертензії та легеневого серця, що супроводжувалося його гіперфункцією та гіпертрофією з домінуванням збільшення маси та дилятації правого шлуночка. При цьому у частинах гіпертрофованого серцевого м'яза спостерігалося істотне ремоделювання судинного русла, що виражалося поліморфізмом його структурної перебудови. Відмічалося виражене потовщенням стінки вінцевих артерій, звуження їх просвіту, міоеластофіброз, проліферація ендотеліоцитів, їх десквамація, дистрофічні та некробіотичні зміни. Зустрічалися осередки зменшення щільності мікросудин гемомікроциркуляторного русла. Морфометрично виявлено виражене зниження капілярно-кардіоміоцитарних відношень.

Відмічалася звивистість, нерівномірність просвіту судин мікрогемоциркуляторного русла, порушення принципів їх просторової організації, зменшення обмінної поверхні. Зустрічалися ознаки порушення реології крові та функціонального стану мікрогемоциркуляторного русла у вигляді повнокров'я, дилятації його венозної ланки (посткапілярів, венул), стазів, розвитку в цих судинах сладж-феномену, тромбозів, периваскулярних крововиливів. У приносній (артеріоли, прекапіляри) та обмінній (капіляри) частинах мікрогемоциркуляторного русла відмічалося звуження їх просвіту за рахунок спазму та набряклих і проліферованих ендотеліоцитів. В останніх спостерігалися зменшення кількості клітинних органел, виражена їх деструкція, роз'єднання ендотеліальної поверхні в контактних зонах цих клітин, в перикапілярних просторах з'являлися фібрили колагену.

При крайніх типах кровопостачання (ліво- і правовінцевому) ступені гіпертрофії та дилятації камер серця були найбільш вираженими та диспропорційними, в них також суттєво домінували ураження судинного русла, порівняно із серцями з рівномірним типом розподілу вінцевих артерій.

Таким чином, отримані результати проведеного дослідження свідчать про те, що особливості кровопостачання серця суттєво впливають на функціональну морфологію судин при його гіперфункції та гіпертрофії і є важливим прогностичним критерієм його адаптаційних можливостей.

ВПЛИВ КСЕНОНУ НА РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЩУРІВ ПРИ ВОГНЕПАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

©А. І. Гоженко, О. А. Васильєв

ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса

Останнім часом в світі різко збільшилася кількість випадків застосування вогнепальної зброї, що збільшує актуальність проблеми вогнепального перитоніту. Розповсюджений засіб лікування перітоніту – хірургічний: розріз, евакуація ексудату, туалет черевної порожнини. Сучасні дослідження показують вплив ксенону на детоксикаційні процеси організму. Однак у доступній літературі немає відомостей про можливість використання ксенону для корекції поліорганної недостатності зумовленої вогнепальним перитонітом.

Мета дослідження – обгрунтувати в експерименті застосування ксенону при лікуванні вогнепального перитоніту.

В роботі досліджені 120 щурів, лінії Вістар аутобредного розведення, масою 180–200 г. Тварини були розділені на дві групи. I група (порівняння) 60 щурів з вогнепальним перитонітом та відсутністю лікувального втручання. II група (піддослідна) 60 щурів, у яких перебіг захворювання корегувався багаторазовим промиванням черевної порожнини РЗК. В обох групах ПХО ран не проводилась. Стан піддослідних оцінювали біохімічними методами.

Згідно з отриманими даними, розвиток вогнепальної перитоніту супроводжувався зростанням лейкоцитарного числа з 5,5 г/л до 11,28 г/л, збільшенням кількості нейтрофілів з 12,79 % до 26,7 % та ацидофілів з 2,25 % до 5,5 %, що говорить про посилення фагоцитарних можливостей і підвищення сенсибілізації організму. Знижуються показники сечовини (з 12,55 ммоль/л до 8,33 ммоль/л) та креатиніну (з 70,35 мкмоль/л до 33,81 мкмоль/л), що говорить про напружену роботу дезінтоксикаційних систем, які, проте не справляються з навантаженням, про що свідчить різкий підйом вмісту МСМ з 0,29 ум.од до 0,56 ум.од ($МСМ_{254}$) і з 0,20 ум.од до 0,29 ум.од ($МСМ_{280}$). У випадках застосування РЗК значно вище фагоцитарна активність, що видно з підвищення рівня нейтрофілів з 12,79 % до 31,57 %, при цьому стримуються процеси сенсибілізації організму – рівень ацидофілів близький до нормального значення (3,71 %). Вміст МСМ, сечовини та креатиніну відрізняється незначно (0,61 ум.од ($МСМ_{254}$), 0,32 ум.од ($МСМ_{280}$), 8,14 ммоль/л та 33,63 мкмоль/л відповідно). Можна зробити висновок, що травматичний перитоніт супроводжується ендогенною інтоксикацією, на розвиток якої ксенон практично не впливає, в той ж час посилення фагоцитарної активності і зниження алергізації свідчать про підвищення адаптаційних властивостей організму.

УДК 615.2:615.9:567.311

МЕТАБОЛІТОТРОПНА ТА ОРГАНОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ГЕРМОГРАНУ ПРИ ГОСТРІЙ АЛКОГОЛЬНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

©Н. О. Горчакова, О. В. Шумейко, Н. В. Савченко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Пошук нових лікарських засобів, які можна застосовувати при екстремальних станах та вивчення механізмів їх дії, є актуальним питанням вітчизняної фармакології. В останні роки не зменшується зацікавленість до нових джерел отримання фармакологічних препаратів. Такими джерелами є лікарські рослини, метаболіти організму та тканини тварин. Важливою особливістю лікарських рослин є те, що їх складові компоненти за хімічною структурою подібні до фізіологічно активних речовин організму і тому більш природньо включаються в біохімічні процеси організму людини. Гермогран – речовина, отримана на основі олії з зародків пшениці, яка містить значну кількість активних речовин, проявляє адаптогенні властивості при психічному і фізіологічному навантаженні та захисний вплив при цьому на діяльність серця і стан гемодинаміки.

Мета роботи: визначити метаболітотропну та органопротекторну дію гермограну при гострій алкогольній інтоксикації щурів.

Матеріали і методи дослідження: експерименти виконані з залученням білих щурів обох статей лінії Вістар масою 180–220 г, у яких моделювали гостру алкогольну інтоксикацію. Для моделювання гострої алкогольної інтоксикації 40 % етанол вводили щурам внутрішньошлунково в дозі 7 мл/кг протягом 7 днів під контролем ЕКГ. В тканинах міокарда і печінки визначали показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (вміст малонового діальдегіду – МДА, дієнових кон'югатів – ДК, активність супероксиддисмутази – СОД, каталази – КТ) та енергетичного обміну (вміст АТФ, малату, пірувату, лактату) за загальноприйнятими методами. Гермогран вводили внутрішньошлунково протягом 5 днів до відтворення інтоксикації в дозі 110 мг/кг, при якій сполука проявляє кардіозахисні властивості при пітуітриновому коронароспазмі під контролем ЕКГ.

Результати дослідження: встановлено, що при гострій алкогольній інтоксикації в міокарді та печінці щурів підвищується рівень МДА, ДК, лактату, на фоні пониження активності СОД, КТ, вмісту малату, пірувату, АТФ, що свідчить про порушення енергетичного обміну та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Алкоголь, як і інші пошкоджуючи фактори, викликає оксидативного стресу, активуючи вільнорадикальне окиснення та перекисне окиснення ліпідів, що веде до пошкодження мембран, порушення структури і функції мітохондрій в клітинах життєво важливих органів. Попередніми дослідженнями встановлені антиоксидантні властивості гермограну за показниками біохемілюмінісцентного методу при пітуітриновому коронароспазмі та фоні інтоксикації токсинами різного походження. При гострій алкогольній інтоксикації за показниками ЕКГ показано зменшення висоти та збільшення ширини зубця Т, збільшення комплексу QRS, пониження зубця R. Гермогран проявляє нормалізуючий вплив в більшому ступені стосовно показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (нормалізація вмісту МДА, ДК, активності СОД, КТ) в тканинах міокарду та печінки, в меншому – енергетичного обміну (наближення до показників норми вмісту АТФ, малату, пірувату, лактату), що пов'язано з його антиоксидантними властивостями. Гермогран практично нормалізував значення показників зубця Т (по висоті і ширині) і комплексу QRS.

Висновки. Таким чином, на моделі гострої алкогольної інтоксикації доведена позитивна дія гермограну щодо біохімічних показників міокарда, печінки щурів та показників ЕКГ. Проведені експериментальні дослідження дозволяють стверджувати про наявність у гермограну при гострій алкогольній інтоксикації метаболітотропних кардіо- та гепатопротекторних властивостей.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ НА 14 ДОБУ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

©А. О. Град

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

Зараз ЦД є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що зумовлено широкою поширеністю, клінічним поліморфізмом, тяжкістю ускладнень, серед який на першому місці йдуть діабетичні макро- та мікроангіопатії. Останні нерідко визначають прогноз захворювання, а також працездатність та тривалість життя хворих.

Мета нашого дослідження – встановити гістоультраструктурні зміни в гемомікроциркуляторному руслі жувальних м'язів на 14 добу розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету.

Матеріалом для дослідження послужив жувальний м'яз 6 щурів-самців лінії Вістар масою 160–220 г, які були поділені на 2 групи: контрольну (3) і експериментальну (3). Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (розчиненого в 0,1 М цитратному буферному розчині з pH 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси, контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з pH 4,5. Матеріал для дослідження забирали на 14 добу експерименту. Рівень глюкози визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми "Accu-Chec" (Німеччина). Використали гістологічний (забарвлення за Хартом та гематоксилін-еозином) та електронно-мікроскопічний методи дослідження.

На 14 добу розвитку експериментального ЦД рівень глюкози в крові достовірно зростає до 13,56±0,42 ммоль/л (контроль – 4,29±0,72 ммоль/л, $p<0,001$). У гемомікроциркуляторному руслі найбільш виражені зміни спостерігаються в клітинних компонентах стінки капілярів. В їх просвіті виявляються адгезія і агрегація тромбоцитів та еритроцитарні сладжі, що призводить до порушення гемомікроциркуляції. В цитоплазмі ендотеліоцитів виявляється велика кількість мікропіноцитозних пухирців і середнього розміру вакуолей, підвищується рухливість люменальної поверхні плазмолеми з розвитком ознак мікроклазматозу. Базальна мембрана значно потовщується.

Таким чином, на 14 добу розвитку експериментального цукрового діабету в капілярах м'язових волокон жувального м'яза спостерігаються дистрофічно-деструктивні зміни за типом гідропічної дистрофії.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛУНКИ ВИДАЛЕНОГО ЗУБА ТА ПРИЛЕГЛИХ ТКАНИН ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ

©А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко

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

Постекстракційний альвеоліт – це запалення стінок і вмісту альвеоли лунки зуба в результаті її інфікування після його травматичного видалення. Як правило, до екстракції зубів призводять ускладнені форми карієсу, травми, захворювання пародонту та ін. Морфологічне дослідження зубної альвеоли при постекстракційному альвеоліті дозволило виявити ряд тканинних та клітинних порушень. Зокрема, на 5-ту добу (у період найбільш вираженого прояву запальної реакції) після видалення зуба у тканинах зубної альвеоли домінують паретично розширені судини з вираженою агрегацією формених клітин крові. Стінки судин середнього калібру мали з ознаки фібриноїдного некрозу. Разом з тим у просвітах дрібних вен та венул спостерігалась значна кількість нейтрофілів, які були фіксовані до ендотелію або інфільтрували стінку та формували навколосудинні скупчення. Вказана лейкоцитарна реакція була проявом міграції нейтрофілів у периваскулярний простір. Сполучна тканина навколо кістозних утворів була надмірно гідратованою, а колагенові пучки розпушені, фрагментовані. При цьому вогнищева базофілія основної речовини, що є проявом мукоїдного та фібриноїдного набухання сполучної тканини. Пласт багатошарового плаского епітелію, що вкривав вогнище запалення, не мав значних альтеративних змін. Епітеліальні клітини зберігали комплексність та полярність. Внутрішній шар грануляцій складався з численних капілярних петель, які були оточені полінуклеарами, епітеліоїдними клітинами, скупченнями лімфоцитів, а частина епітеліоїдних клітин була трансформована у макрофаги великого розміру. Цитоплазма їх була вакуолізована та дрібнозерниста, заповнена фагоцитованим матеріалом. Спостерігалося утворення абсцесів та мікроабсцесів. Щодо змін у кісткових структурах, то звертає увагу значна клітинна інфільтрація та гіпергідратація аморфної речовини. На підставі патоморфологічних змін тканин стінок зубної альвеоли та прилеглих до них тканин можна вважати, що на 5-ту добу розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту в лунці видаленого зуба спостерігаються максимально виражені ознаки судинно-тканинних порушень запальної реакції.

РІВЕНЬ IL-1β, IL-10 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ЛАКТАЦІЙНИХ МАСТИТАХ

©Н. Р. Дем'янчук, Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Т. В. Ізотова

ЛНМУ імені Данила Галицького, КМКЛШМД, м. Львів

Вступ. Однією з найголовніших характеристик імунної системи є продукція про- та протизапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами.

Мета. Визначити рівень IL-1β, IL-10 у сироватці крові жінок при лактаційних маститах.

Матеріали і методи дослідження. Досліджено сироватку крові 50 жінок у віці від 18 до 36 років (середній вік 26±5 років). Перша група – 15 практично здорових жінок, що лактують, аналогічного віку. Друга група – 15 жінок з лактостазом, третю групу склали 20 жінок, у яких розвинувся лактаційний мастит. Вміст інтерлейкінів визначали методом імуноферментного аналізу ИФА-БЕСТ, Росія. Результати досліджень аналізували із використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA).

Результати та обговорення. Отримані результати свідчать про зміни рівня показників цитокіновоного профілю у досліджуваній сироватці крові. Вміст IL-1β в обох групах вищий за показники контрольної групи. Концентрація IL-1β у жінок із лактостазом становить в середньому 6,37±0,4 пг/мл, що у 3,9 рази вище норми. При розвитку лактаційного маститу рівень IL-1β дорівнює 8,03±0,8 пг/мл, що є вище за норму у 5 разів (середня концентрація у сироватці крові здорових жінок становить 1,6±0,1пг/мл). Вміст IL-10 у жінок з лактостазом перевищує показники норми у 1,9 рази і становить 9,67±1,7 пг/мл. Рівень IL-10 у групі жінок, в яких розвинувся лактаційний мастит, вищий за норму у 1,4 рази і становить 7,22±0,4 пг/мл (середня концентрація у сироватці крові здорових жінок – 5,0±0,45 пг/мл).

Висновок. Встановлено підвищений рівень IL-1β, IL-10 у сироватці крові в обох групах порівняно із практично здоровими жінками.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

©О. В. Денефіль

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

Метою роботи було визначити вплив адреналіну зміни показників електрокардіограми у щурів-самців з високою і низькою стійкістю до гіпоксії (ВГ і НГ).

Електрокардіограми (ЕКГ) реєстрували за допомогою приладу ЭКІТ-04 у щурів масою 165–205 г з різною стійкістю до гіпоксії місяців (38 ВГ і 42 НГ) у контролі, через 1 і 24 год після введення адреналіну гідрохлориду (з розрахунку 1 мг/кг маси).

У контролі у ВГ і НГ показники ЕКГ достовірно не відрізнялися. Через 1 год після введення адреналіну в 40 % ВГ відмічено зміщення сегменту ST відносно ізолінії, зменшувалася амплітуда зубця Т на 35 %. У НГ зміщення сегменту ST відносно ізолінії було у 57,25 % щурів, зменшення амплітуди зубця Т – на 34 %. Показники ЕКГ у ВГ і НГ достовірно не відрізнялися. Через 24 год після введення адреналіну в 10 % ВГ відмічено зміщення сегменту ST вище ізолінії, зросла тривалість інтервалу Q-T (на 18 % порівняно з контролем і на 17 % порівняно з попереднім терміном дослідження), зменшилася амплітуда зубця Т на 42 % порівняно з контролем, зріс на 17 % систолічний показник порівняно з контролем і на 21 % порівняно з попереднім терміном дослідження. У НГ зміщення сегменту ST відносно ізолінії було у 57,25 % щурів, зросла тривалість інтервалу Q-T на 18 % порівняно з контролем, зменшилася амплітуда зубця Т на 52 % порівняно з контролем, зріс на 19 % систолічний показник порівняно з контролем і на 12 % порівняно з попереднім терміном дослідження. Показники ЕКГ у ВГ і НГ у цей термін дослідження достовірно не відрізнялися.

Таким чином, під впливом адреналіну більші зміни показників ЕКГ виникають у НГ.

ЗВ'ЯЗОК С2255Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИДРЕДУКТАЗИ З РОЗВИТКОМ ІШЕМІЧНОГО АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІНСУЛЬТУ

©Є. І. Дубовик

Сумський державний університет, м. Суми

Серед причин ішемічного атеротромботичного інсульту вагомого значення сьогодні надають процесам кальцифікації судинної стінки та порушенням функціонування системи гемостазу, що, у свою чергу, стає причиною артеріального тромбозу. Відомо, що низка білків, які забезпечують функціонування системи коагуляції (фактори згортання II, VII, IX, X), системи фібринолізу (протеїни C, S, Z) та запобігають ектопічній мінералізації судинної стінки (MGP), проходить у рамках посттрансляційної модифікації фазу активації у, так званому, циклі вітаміну К. Функціонування самого циклу вітаміну К неможливе без вітамін К-епоксидредуктази (VKOR) – ферменту, дія якого спрямована на постійне відновлення окиснених форм вітаміну К. Останнє дає можливість припустити, що дефекти функціонування вказаного ензиму можуть стати відправної точкою у спотвореній реалізації молекулярного каскаду активації вітамін К-залежних білків, що в кінцевому результаті стане причиною тромбозів і кальцифікації стінки судин та одного з їх найтяжчих ускладнень – інфаркту головного мозку.

Метою роботи стало проведення аналізу зв'язку Т2255С поліморфізму гена VKORC1 з розвитком IATI серед населення північно-східного регіону України.

Матеріали і методи. У дослідженні використано кров 170 хворих на IATI, які перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні № 5, і 124 практично здорових донорів. Методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів визначали Т2255С поліморфізм 2-го інтрону. Використовували пару специфічних праймерів: прямий (sence) – 5'-GAACAGAGAGAGGAACCAAGGGAGTGGA-3' і зворотний (antisense) – 5'-TCTGAACCATGTGTCAGCCAGGACC-3'. Програма ампліфікації була такою: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 62,5 °С (60 с), елонгація – 72 °С (1 хв), разом 30 циклів. Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С упродовж 18 годин із 3 ОД рестриктази NcoI. Якщо в 2255-й позиції гена VKORC1 містився тимін, ампліфікат, який складався із 198 пар основ, розщеплювався рестриктазою NcoI на два фрагменти: 172 і 26 пар основ. У разі заміни тиміну на цитозин сайт рестрикції для NcoI втрачався і візуалізувався один фрагмент завдовжки 198 пар основ. Горизонтальний електрофорез (0,1 А; 150 V) проводили впродовж 25 хв. Одержані результати опрацьовували статистично з використанням програми SPSS-17.0. Значення $P<0,05$ вважали достовірним.

Результати. Порівняння частоти різних варіантів Т2255С поліморфізму у хворих основної і контрольної груп дало такі результати: співвідношення генотипів Т/Т, Т/С і С/С у групі з IATI 25,3 %, 42,4 %, 32,4 %, а в контролі – 36,3 %, 42,7 %, 21,0 %. Показник Р, визначений за χ^2-критерієм Пірсона, дорівнював 0,043 і свідчив про статистично достовірну різницю у розподілі алельних варіантів гена VKORC1 за поліморфізмом 2-го інтрону у хворих з IATI і практично здорових осіб. Методом логістичної регресії підтверджений вплив поліморфних варіантів гена VKORC1 на розвиток ішемічного інсульту. Встановлено, що у носіїв С/С генотипу ризик IATI у 2,2 раза більший, ніж у представників генотипу Т/Т.

Висновки. Існує зв'язок між Т2255С поліморфним локусом гена VKORC1 і розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту серед населення північно-східного регіону України. Гомозиготи за мінорним алелем мають у 2,2 більший ризик розвитку IATI, ніж носії основного алеля.

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ МІКРОАНГІОПАТІЙ

©О. Я. Жураківська, В. В. Титик, В. М. Жураківський, В. М. Перцович

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

Найбільш частим і небезпечним ускладненням цукрового діабету є діабетична ангіопатія, яка розвивається у 80–100 % хворих і нерідко визначає прогноз захворювання, а також працездатність та тривалість життя хворих. В патогенезі її важливу роль відіграє порушення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Тому метою нашої роботи було дослідити показники ПОЛ та ультраструктуру стінки судин гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) аденогіпофіза 3-міс. щурів при експериментальному цукровому діабеті.

Матеріалом для дослідження послужили аденогіпофіз і кров 16 щурів – самців лінії Вістар 3-місячного віку, які розподілялися порівну на 2 групи: контрольну та дослідну (моделювання діабету шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину в дозі 7 мг на 100 г маси тіла). Матеріал забирали на 14 добу експерименту. Використали електронно-мікроскопічний та біохімічний методи дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою програми «Statistica 6».

Нами встановлено, що на 14-ту добу експерименту в 3-місячних щурів концентрація глюкози в крові поступово зростає до 17,61±0,36 ммоль/л (контроль – 3,69±0,24 ммоль/л $p<0,001$. У результаті проведених біохімічних досліджень було виявлено підвищення рівня ТБК-активних продуктів до 6,52±0,16 нмоль/мл (контроль – 3,48 ±0,15 нмоль/мл, $p<0,001$), зниження активності каталази (АК) до 6,01±0,17 мг перекису водню/мл крові (контроль – 9,96±1,32 мг перекису водню/мл, $p<0,001$).

В артеріолах і венулах відмічається набряк ендотеліоцитів, подекуди їх злущення в просвіт судин. У просвіті капілярів простежуються еритроцитарні сладжі, адгезія тромбоцитів. В ендотеліоцитах збільшується кількість фенестр і пор, а їх ядра глибоко випинають у просвіт капіляра. Цитоплазма ендотеліоцитів пониженої електронно-оптичної щільності, а їх люменальна поверхня плазмолеми утворює мікровирости, що приводить до клазматозу та погіршення кровотоку.

Таким чином, на 14 добу розвитку цукрового діабету відмічаються деструктивні зміни стінок судин ГМЦР гіпофіза, які є ознакою діабетичної мікроангіопатії та розвиваються на тлі гіперглікемії, високого рівня ТБК-активних продуктів та зниження АК.

ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТІВ ГОРІХА ВОЛОСЬКОГО ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ СТРЕСОВИХ ВИРАЗОК

©Є. В. Залигіна, Д. В. Педоренко, В. Ю. Слєсарчук, О. А. Подплетня

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

В наш час постає актуальне питання виникнення стресових гастродуоденальних виразок при дії на організм надзвичайних факторів. Стресовими гастродуоденальними виразками зазвичай називають гострі, частіше поверхневі й множинні виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, що виникають при деяких екстремальних станах. Частота стресових виразок оцінюється неоднозначно і коливається, наприклад, при поширених опіках (виразки Курлінга) від 11 до 78 %, при нейрохірургічних операціях і черепно-мозкових травмах (виразки Кушинга) – від 14 до 15 %. Стресові виразки найчастіше локалізуються в тілі шлунка (у тому числі не так вже й рідко на великій кривизні), рідше – в його антральному відділі і цибулині дванадцятипалої кишки. Перш за все на тлі стресу внаслідок активації гіпоталамуса відбувається підвищення вироблення АКТГ з подальшим збільшенням продукції кортикостероїдів в кірковій речовині наднирників. Кортикостероїдні гормони, в свою чергу, зменшують продукцію шлункового слизу і погіршують її якісний склад, знижуючи вміст сіалових кислот, і призводять тим самим до пошкодження захисного слизового бар'єру. Крім того, кортикостероїди порушують регенерацію епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка, сприяють надмірному утворенню гістаміну з гістидину (за рахунок активації ферменту гістидиндекарбоксилази). Кортикостероїди також виділяються у великій кількості на тлі стресу, катехоламіни погіршують процеси мікроциркуляції, викликаючи ішемію слизової оболонки шлунка. Погіршенню кровообігу в шлунку сприяють й інші важкі порушення (гіповолемічний шок, плазмовтрата), що спостерігаються, наприклад, при обширних опіках. Підвищення функціональної активності гіпоталамуса в результаті стресу супроводжується також підвищенням тонусу блукаючого нерва, що веде до посилення кислотно-пептичного фактора виразкоутворення. Зростанню кислотної продукції додатково сприяє збільшення вироблення гістаміну та катехоламінів, що стимулюють вироблення гастрину. Певне значення в патогенезі стресових виразок мають і порушення гастродуоденальної моторики (парез шлунка, посилення дуоденогастрального рефлюксу жовчі). До розвитку стресових виразок призводить й порушення білкового обміну. В результаті стресу гальмується активність травних ферментів, що веде до недостатнього надходження в організм амінокислот і негативного азотистого балансу. При стресових виразках шлунка і дванадцятипалої кишки лікування має бути в першу чергу направлено на основне захворювання, що стало причиною їх розвитку. Часто противиразкова терапія стресових виразок принципово не відрізняється від лікування виразкової хвороби, однак повинна включати в себе найбільш ефективні та безпечні противиразкові засоби.

В наш час стають все актуальнішими лікарські засоби рослинного походження, які дають позитивні фармакологічні ефекти практично без побічної дії. Без лікарських засобів природного походження неможливо представити сучасну профілактику та терапію більшості захворювань. Відомо, що у світі майже 40 % фармацевтичної продукції виготовляється з лікарських рослин. Тому на сучасному етапі досить актуальним є пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів на основі природної сировини з потужною терапевтичною дією, з відносно низьким рівнем побічних ефектів, а також високою біологічною активністю та доступністю, що дозволяє прогнозувати широкий спектр їх фармакологічної активності.

Волоський горіх є лікарською рослиною з великою кількістю біологічно активних речовин. До складу околоплодника входять нафтохінони, (юглон), біофлавоноїди, глікозиди, багато вітаміну С та каротину, вітаміни В1, В6, Р,Е, ефірні олії, органічні кислоти, дубильні речовини та ін. Відомо, що рослина володіє протизапальною, глистогінною дією, помірним цукрознижувальним, ранозагоювальним, бактерицидним, тонізуючим, протисклеротичним ефектами, легкою послаблюючою та в'яжучою властивостями; нормалізує вуглеводний обмін; добре зарекомендував себе при лікуванні лімфатичних вузлів, як антианемічний засіб; регулює функціональну діяльність ШКТ, впливає на тонус блукаючого нерва, нормалізує гастродуоденальну моторику та відновлює білковий обмін. Перспективність використання лікарського засобу з горіха волоського зумовлюється тим, що біологічно активні сполуки, що входять до його складу, виступають природними агентами обміну речовин, не порушують хімічний гомеостаз організму, характеризуються низькою токсичністю. Це набуває соціальної ваги у нашій країні в умовах несприятливого довкілля, неконтрольованого використання населенням ліків та незбалансованості харчування.

Застосування цього екстракту може бути дуже корисним та безпечним для симптоматичного самолікування диспепсії, діареї, важкості в шлунку, печії, профілактики та лікування стресових виразок та інших розладів ШКТ. З точки зору органів охорони здоров'я, прийняття концепції самолікування не тільки задовольнить зростаюче бажання населення керувати своїм здоров'ям, але і дозволить утримувати громадські витрати на охорону здоров'я на розумному рівні. 32 % населення м. Дніпропетровська використовує безрецептурні лікарські засоби для симптоматичного лікування розладів ШКТ, 27 % використовують народні засоби та трави. Таким чином, можно зробити висновок про доцільність розробки безрецептурних лікарських засобів на основі сухого екстракту з оплоднів горіха волоського для профілактики та симптоматичного самолікування стресових виразок.

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ

©О. Р. Іванців, Ю. І. Попович

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) I типу постійно зростає, продовжуються пошуки ефективних препаратів, спрямованих на нормалізацію показників вуглеводного обміну. Головним методом лікування ЦД I типу є замісна терапія з використанням різних видів інсуліну. Мета дослідження: встановити особливості структурних змін острівців підшлункової залози на фоні корекції ЦД пролонгованим інсуліном. Для дослідження використовували підшлункову залозу та кров 30 щурів-самців лінії Вістар. Тварин розділили на три групи: 1) інтактна; 2) діабетичний контроль (тварини з стрептозотоциновим ЦД); 3) дослідна (тварини, яким з 14 доби розвитку ЦД вводили пролонгований інсулін гларгін п/ш з розрахунку 0,1 ОД інсуліну/100 г/добу). Забір матеріалу проводили на 4 тиждень розвитку діабету. Кров для дослідження відбирали із хвостової вени. Гістологічні зрізи забарвлювали за методом Малорі. Із епонових блоків виготовляли напівтонкі та ультратонкі зрізи, вивчали згідно з вимогами електронної мікроскопії. Виявлено, що в інтактних тварин панкреатичні острівці розташовувались поблизу вивідних проток, глюкагон-позитивні клітини – по периферії острівця, центральні зони якого займали інсулін-позитивні клітини. У тварин другої групи в підшлунковій залозі відмічалася значно виражена лімфоцитарна інфільтрація, повнокрів'я капілярів фенестрового типу, ендокриноцити центральних зон острівців з численними ділянками некрозів, гіпертрофія ендокриноцитів по периферії. На фоні корекції ЦД інсуліном гларгін у тварин 3-ї групи спостерігалась помірно виражена лімфоцитарна інфільтрація, гіпертрофія інсулін-позитивних клітин менш виражена, в порівнянні з другою групою. Окремі острівці склерозовані. Відмічали зниження рівня глікемії натще, зменшення діурезу і покращення загального стану тварин на фоні лікування. Отже, застосування інсуліну гларгін в умовах розвитку ЦД I типу знижує розвиток гіперглікемічних станів.

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2+615.225.2

РОЛЬ СУЧАСНИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

©Л. І. Казак, В. Ю. Дяченко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Сьогодні в Україні діє Національна програма профілактики й лікування артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки кожна третя доросла людина страждає від цього захворювання. Удосконалення раціональної фармакотерапії АГ є важливим в кардіологічній практиці. Серед препаратів основної групи антигіпертензивних засобів значну роль відводять блокаторам кальцієвих каналів або антагоністам кальцію, особливо препаратам другого покоління – дигідропіридиновим похідним (нікардипін, ісрадипін, амлодипін, фелодипін, нітрендипін, лацидипін).

За гіпотензивним ефектом фелодипін більш активний у порівнянні з ніфедипіном та виявляє високоселективну вазодилатуючу дію на судини. Перевагою препарату є можливість однократного добового прийому, відсутність толерантності до нього при тривалому застосуванні. Фелодипін не виявляє негативної інотропної дії, не впливає на провідність, не викликає ортостатичної гіпотензії. Фелодіпін виявляє легку діуретичну дію внаслідок зниження канальцевої реабсорбції натрію, викликає достовірний регрес гіпертрофії міокарда, зменшення товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка. Виражені нефропротекторні властивості фелодипіну і добра переносимість зумовлюють вибір цього препарату для лікування хворих АГ з дисфункцією нирок.

Препарат фелодипін володіє не тільки вираженим і тривалим антигіпертензивним ефектом, але і органопротекторними та антиангінальними властивостями, що дозволяє застосовувати його для лікування хворих на стабільну стенокардію напруження. Вазодилатуючий ефект фелодипіну здійснюється не тільки за допомогою прямої дії на гладку мускулатуру судинної стінки, а й опосередковано через потенціювання вивільнення оксиду азоту ендотеліальними клітинами, а також посиленням вивільненням брадикініну. Сприятливим впливом фелодипіну на стан міокарда при ішемії вважають його властивість знижувати кальцієве перевантаження клітин, що є причиною міокардіального пошкодження. У хворих АГ зі стенокардією лікування фелодипіном дозволило скоротити прийом не тільки короткодіючих нітратів, але і пролонгованих препаратів цієї групи.

Фелодіпін здатний сповільнювати агрегацію тромбоцитів. Застосування фелодипіну при поєднанні АГ та ІХС найбільш виправдане, тому що сприяє уповільненню агрегації тромбоцитів протягом доби. У зв'язку з тим, що фелодипін розширює артерії, його можна застосовувати при атеросклеротичному ураженні периферичних артерій, він не впливає на мускулатуру вен і не викликає ортостатичних реакцій. У клінічних дослідженнях показано, що частота виникнення серцево-судинних захворювань та ускладнень під час лікування фелодипіном була значно нижче, ніж із застосуванням діуретиків або β-блокаторів.

Включення фелодипіну в комплексне лікування хворих з тяжкою стадією АГ дозволяє зменшити кількість антигіпертензивних препаратів у терапевтичній комбінації, знизити лікарське навантаження на пацієнта та вартість його лікування. Фелодипін при монотерапії та в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами є ефективним і безпечним препаратом у хворих кардіоваскулярного ризику.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗЛАДІВ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЕД ЦИВІЛЬНОГО НАСЕЛЕННЯ ТА У ВІЙСЬКОВИХ В ОСЕРЕДКАХ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ

©М. М. Карабанович

Івано-Франківський національний медичний університет

Збройні конфлікти з точки зору екстремальних умов, окрім механічних ушкоджень, супроводжуються психогенними травмами. Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури щодо збройних конфліктів (В'єтнам, Афганістан, Чечня, Ірак) виявив, що в 50-90 % цивільного населення і військових виявлялися післятравматичні стресорні розлади: в 47 % – реактивні стани, в 15 % – психопатії, в 22 % – розлади адаптації тощо (У. У. Знаків, 1990; Ю. А. Александровський, 1991; А. Г. Караян, 1998). За даними С. Бейкера (1947), половина військових Другої світової війни мали нейропсихічні відхилення, з них, в подальшому, 64 % осіб отримували тривале медикаментозне лікування. Крім того, встановлено, що післятравматичними психотичними розладами до нині страждає 29–45 % ветеранів війни (В. Ф. Місюра, 1991; Т. П. Паронянц, 2002).

Проведеними раніше дослідженнями встановлено виникнення в майже 60 % цивільного населення під час збройних конфліктів значного числа психотичних розладів (Е. М. Черепанова, 1995). Досвід минулих воєн і теперішня ситуація на сході країни змусила медиків і психологів звернути більшу увагу на психотичні реакції серед цивільного населення, яке зазнало значного психічного перенапруження.

Встановлено, що бомбардування, ракетно-артелерійські обстріли викликають психічне виснаження в цивільного населення та військових, яке змінюється гострими реакціями страху і жаху. У частини населення транзиторні реакції страху переростають в депресивні стани (65 %), апатію (35 %), які тривають від кількох годин до кількох тижнів (К. Зетт, 1970; А. Г. Караян, 1998). В деяких випадках гострі депресивні реакції можуть перебігати з вираженим почуттям самозвинувачення, суїцидальними діями. В осередках військового конфлікту серед частини населення (55 %) часто розвивається емоційний шок при великій кількості вбитих і поранених (В. П. Осипов 1942; Ю. А. Александровський, 1976).

Останні події на сході нашої країни вимагають термінового реагування на наслідки психічної травми в умовах військового конфлікту як серед військових, так і серед мирного населення. В цьому полягає своєчасне втручання психологів та медиків в осередках конфлікту і на ранніх етапах евакуації.

Для подолання наслідків психічних травм необхідне раннє проведення медико-психологічної корекції – в першу чергу дезактуалізації гострої невротичної симптоматики, симптоматичної психотерапії і гіпнозу, з подальшою соціально-психологічною корекцією, а також найшвидшого призначення транквілізаторів та антидепресантів. В осередках надзвичайних ситуацій рекомендується застосування стандартних (Г. С. Абрамова, 1997; А. Л. Александров, 1998) алгоритмів для виявлення серед населення і військового контингенту ранніх проявів психогенних реакцій з метою їх своєчасної корекції.

РОЛЬ РІВНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕРІОДУ ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПІСЛЯ КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ

©Т. В. Кащак

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

Серед причини тяжких проявів травматичної хвороби провідне місце займає комбінована механічна і термічна травма. Внаслідок розвитку синдрому взаємного обтяження така травма супроводжується високою летальністю, а її кінцеві наслідки залишаються невтішними.

У період пізніх проявів травматичної хвороби домінувальним патогенним чинником стає розвиток вторинного імунодефіциту, який супроводжується інфекційними ускладненнями, поглибленням поліорганної дисфункції і при неадекватному лікуванні закінчується летально.

Мета роботи з'ясувати патогенетичну роль ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів комбінованої травми.

Експерименти виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. В умовах тіопенталонатрієвого знеболення в першій дослідній групі моделювали скелетну травму шляхом нанесення дозованого удару по кожному стегну, який викликав їх закритий перелом. У другій дослідній групі моделювали опік III А-Б ступеня 10–11 % площі поверхні шкіри шляхом прикладання мідної пластинки, попередньо зануреної в киплячу воду, на 20 с до депільованої поверхні шкіри спинки тварини. У третій дослідній групі обидва впливи поєднували. Контрольною стала група інтактних тварин. Тварин виводили з експерименту через 14, 21 і 28 діб посттравматичного періоду. У крові визначали рівень молекул середньої маси різних фракцій та еритроцитарний індекс інтоксикації.

Дослідження показали, що на тлі самої скелетної травми рівень ендотоксикозу зменшувався з 14 до 28 діб і показники досягали величин контрольної групи. На тлі опіку через 21 добу відмічалося посилення утворення ендотоксинів, яке стихало до 28 доби, проте продовжувало бути вищим від контрольного рівня. В умовах комбінованої травми у всі терміни спостереження досліджувані показники перевищували аналогічні після самої механічної чи термічної травм.

Отримані результати свідчать про те, що ендотоксикоз є вагомим патогенетичним чинником періоду пізніх проявів травматичної хвороби, особливо в умовах термічної та комбінованої травм, що слід враховувати у виборі методів корекції.

ДИНАМІКА ПРОДУКТІВ ОКИСНЕНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ БІЛИХ ЩУРІВ СОЛЯМИ КАДМІЮ ТА КОБАЛЬТУ

©М. В. Кирилів, І. Р. Бекус, І. Б. Івануса

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

Вступ. За умов впливу іонів кадмію та кобальту в організмі розвивається стан оксидативного стресу, за якого молекули білків зазнають окиснення. Активні форми кисню не тільки змінюють амінокислотні залишки білків, але й порушують третинну структуру і навіть спостерігається їх агрегація та денатурація. У результаті знижується або зникає багатогранна функціональна активність білкових молекул (ферментативна, регуляторна, транспорт іонів та ліпідів).

Мета. Дослідити вплив солей кадмію та кобальту на процеси окиснення білків у плазмі крові білих щурів.

Методи дослідження. Експериментальні дослідження виконані на білих нелінійних щурах-самцях масою 180–200 г. Ураження викликали введенням тваринам $CdCl_2$ в дозі 7 мг/кг та $CoCl_2$ в дозі 5 мг/кг маси тіла тварини. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом на 1-шу, 4-ту, 7-му та 10-ту доби від моменту введення токсикантів. Стан вільнорадикального окиснення білків оцінювали за вмістом альдегідо- та кетопохідних нейтрального ($ОМБ_{370}$) та основного ($ОМБ_{430}$) характеру.

Результати й обговорення. Токсичне ураження щурів кадмій хлоридом призводило до вірогідного збільшення вмісту $ОМБ_{370}$ та $ОМБ_{430}$ на 4-ту добу після інтоксикації щурів і становив 1,24±0,04 ($p<0,001$) та 0,66±0,03 ($p<0,01$) моль/кг білка плазми крові відповідно. На 7-му добу експерименту концентрація продуктів вільнорадикального окиснення білків дещо знизилась до 163 ($ОМБ_{370}$) та 137 % ($ОМБ_{430}$) від рівня неуражених тварин, але на 10-ту добу від моменту введення токсиканту зміни двох показників все ще залишалися вірогідно високими.

За ураження кобальту хлоридом вміст альдегідо- та кетонопохідних нейтрального характеру у плазмі крові виявився суттєво підвищеним на 4-ту добу дослідження – 179 % (1,31±0,04 $p_1<0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Але загалом впродовж інтоксикації вказані показники залишалися стабільно підвищеними – 149–153 % щодо інтактних щурів. Динаміка змін фенілгідразонів основного характеру нагадувала попередню, але їх вміст у плазмі крові був дещо нижчий, ніж ОМБ нейтрального характеру. Зокрема, концентрація $ОМБ_{430}$ на 1-шу добу дослідження збільшилася на 20 % (0,55±0,01, $p_1<0,05$), а на 4-ту – на 52 % (0,70±0,03, $p_1<0,01$) порівняно з такою в контрольній групі щурів. В подальшому вміст альдегідо- та кетонопохідних основного характеру мав тенденцію до зниження, але навіть після завершення дослідження (10 доба) їх вміст на 22 % перевищував аналогічні показники у інтактних щурів.

Висновки. За інтоксикації тварин кадмію та кобальту хлоридами виявлено інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення білків. Активація окиснювальної модифікації білків є однією з можливих причин інактивації життєво важливих ферментів.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВРІВНОВАЖЕНОСТІ НЕРВОВИХ ПРОЦЕСІВ У ШКОЛЯРІВ ЗІ СЛУХОВОЮ ДЕПРИВАЦІЄЮ

©М. І. Кліщ

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

Порушення функції слуху, пов'язані з ураженням центральних і периферійних відділів слухової сенсорної системи досить поширені серед дітей (Авдєєва та ін, 2002; Gene et al., 2007; Narozny et al., 2006). Нейросенсорна приглухуватість (НСП) відноситься до захворювань, діагностика та прогнозування розвитку яких не втрачають своєї актуальності (Klemm et al., 2007; Satar et al., 2006; Westerlaken et al., 2007).

Станом на 01.01.2008 р. в Україні налічувалось близько 300 тис. дітей з вадами слуху, з яких 11 тис. – глухих. Якщо порушення слуху у дитини не виявлене у ранньому віці, стан обтяжується, і формується затримка психічного розвитку (Дубровіна, 1998). При депривації будь-яких аферентацій виникають умови нестандартного функціонування і, як результат, запуск адаптивно-компенсаторних механізмів нервової системи для відтворення адекватної взаємодії організму із зовнішнім середовищем.

Враховуючи вищевикладені обставини, метою роботи було дослідження врівноваженості нервових процесів у школярів з вродженою і набутою нейросенсорною приглухуватістю.

У відповідності до мети були сформовані група школярів з нейросенсорною приглухуватістю і контрольна група (здорові школярі). Школярі, що увійшли у досліджувані групи були розділені на 3 вікові періоди – молодший (7–10 років), середній (11–14 років) і старший (15–17 років) (І.П. Аносов, В.Х. Хоматов, Н.Г. Сидоряк). Для дослідження ми відібрали 90 осіб, які мали вроджену або рано набуту двобічну сенсоневральну приглухуватість III-IV ступеня і навчались в Острозькій спеціальній загальноосвітній школі-інтернаті № 2 I-III ступенів. Контрольну групу склали 90 осіб тих самих вікових категорій, які не мали порушень слуху і навчались у Тернопільському навчально-виховному комплексі «Загальноосвітня школа I-III ступенів – медичний ліцей №15» Тернопільської міської ради.

Для вивчення врівноваженості нервових процесів використовували методику «Реакція на рухомий об'єкт», з використанням ліцензійної комп'ютерної програми «Efecton Studio 2009» (тест «Каскадер»). При дослідженні врівноваженість основних нервових процесів враховували середні значення тенденцій до випередження та до запізнювання латентних періодів. Переважання передчасних реакцій свідчило про превалювання процесів гальмування, а переважання реакцій, які запізнювалися – про превалювання процесів збудження. Обчислювали кількість передчасних реакцій і кількість реакцій, які запізнювалися і за їх показниками розраховували врівноваженість нервових процесів як відношення реакцій, які запізнювалися до передчасних реакцій.

Аналіз результатів досліджень врівноваженості нервових процесів у досліджуваних осіб виявив статистично значущі відмінності між середніми значеннями у осіб контрольної групи та групи школярів з нейросенсорною приглухуватістю.

Для значної кількості осіб чоловічої статі з порушеннями слуху (67 %) і жіночої статі (56 %) були притаманні реакції, які запізнювалися. Передчасні реакції частіше спостерігались у глухих дівчат, ніж у глухих юнаків. Урівноважені реакції були виявлені у 25 % глухих осіб. Якісний розподіл групи осіб з нейросенсорною приглухуватістю на підгрупи осіб за різними реакціями показав, що у них переважають реакції, які запізнюються. У осіб контрольної групи, на відміну від осіб з вадами слуху, частіше зустрічалася урівноваженість двох нервових процесів.

Висновок: Отримані результати вказують на те, що у глухих осіб спостерігається підвищена збудливість нервових процесів.

МОДЕЛЮВАННЯ МНОЖИННОЇ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ ТА СПОСОБУ ЇЇ ЛІКУВАННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ДРІБНИХ ТВАРИНАХ

©Т. М. Ковалишин, В. С. Сулима, У. В. Кузь

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

Сучасний рівень розвитку інформаційних технологій та систем імітаційного комп'ютерного моделювання створює реальні можливості для розробки та реалізації методик, що прогнозують процес регенерації кісткової тканини. Розроблені системи тривимірного імітаційного відтворення дозволяють описати різноманітні біомеханічні процеси в системі «апарат-кінцівка» при остеосинтезі апаратами зовнішньої фіксації (АЗФ) на етапах лікування. Однак цього виявляється недостатньо для відтворення процесів, що відбуваються в живому організмі при моделюванні екстремальних станів, наприклад, множинної скелетної травми, що супроводжується дефектом кісток та м'яких тканин.

Метою нашого експериментального дослідження стало моделювання екстремального стану, а саме множинної скелетної травми та способу її лікування в експерименті на дрібних тваринах (щурах).

За основу дослідження взято розробку конструкції АЗФ відповідного розміру, яку можна застосувати на дрібних експериментальних лабораторних тваринах – щурах, у яких (з дотриманням вимог до гуманного ставлення до тварин при проведенні експериментів) моделювали відкритий білатеральний перелом діафізів стегнових кісток з дефіцитом кісткової маси та дефектом м'яких тканин. Основою для створення конструкції АЗФ стала необхідність забезпечення умов не деформативного напруження у підсистемах фіксації АЗФ на фрагментах стегнової кістки тварини, що мав би також незначну масу, технічно просту конструкцію та можливість швидкого компонування її в операційній. Серед задач, які були поставлені, не останнє місце займала необхідність виготовлення дешевого, й такого, щоб не мав значної кількості дрібних компонентів, пристрою закритого типу, оскільки дотримання умов асептики в післяопераційному періоді та перебування тварин у подальшому в специфічних умовах (в клітках) та нагляд за ними вносить суттєві поправки в результати експерименту.

Нами створено варіанти робочих моделей АЗФ, з яких згодом обрано оптимальну до застосування в експериментальних умовах.

Конструктивною особливістю моделі є використання утилізованого пластикового одноразового шприца, у якому за допомогою шаблону виконані наскрізні отвори, призначені для проведення трансосальних нарізних стержнів. Додатковий різьбовий отвір з гвинтом на шприці дозволяє створити напруження у підсистемах АЗФ після його закручування, не деформуючи кістку. Етапи хірургічного втручання передбачають загальне знеболення тварини, підготовку операційного поля, моделювання поліфокальної травми з дефектом стегнової кістки та м'яких тканин стегнової ділянки, введення різьбових стержнів у кістку та монтаж на них попередньо стерилізованої конструкції АЗФ, асептичне закриття рани і виконання аналогічного втручання на іншій кінцівці тварини. Після виходу тварини з наркозу її поміщали в клітку.

В умовах експерименту нами проведено 14 операцій на 28 сегментах з застосуванням описаного методу остеосинтезу. Виконували серійні рентгенівські обстеження. Спостерігали 5 ускладнень, пов'язаних з передозуванням наркозу та руйнуванням конструкції АЗФ при перебуванні тварини у післяопераційному періоді у клітці разом зі здоровими щурами.

Результати моделювання множинної скелетної травми та застосування розробленої оригінальної конструкції АЗФ дозволяють стверджувати, що цей спосіб можна рекомендувати до експериментального відтворенні за визначених умов дослідження. Пристрій для остеосинтезу є технічно простий, дешевий у виготовленні та багатоцільовий у застосуванні, а завдяки незначної ваги добре переноситься дрібними експериментальними тваринами – щурами. Спосіб може бути рекомендований до використання в наукових лабораторіях.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

©В. В. Ковальов, І. І. Луців

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

Порушення функції нирок відіграє вагому роль в патогенезі розвитку синдрому поліорганної недостатності в умовах політравми. Механізми її формування досконало не вивчені. Наші попередні дослідження показали, що в умовах механічної травми різного ступеня тяжкості в паренхімі нирок посилюються процеси ліпідної пероксидації, знижується антиоксидантний захист, які поглиблюються із збільшенням тяжкості травми. Однак особливості функціонального стану нирок в цих умовах не досліджувалися.

Мета роботи встановити динаміку показників функціонального стану нирок в гострий період та період ранніх проявів травматичної хвороби на тлі механічної травми різного ступеня тяжкості.

Досліди виконано на статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях. Тваринам моделювали механічну травму різного ступеня тяжкості: I ст. – перелом стегна; II ст. – перелом стегна із кровотечею (20–22 % ОЦК) і формуванням гемоперитонеуму; II ст. – додатково перелом суміжного стегна. Через 1, 3 і 7 доби у тварин вивчали функціональний стан нирок методом водного навантаження. Контрольну групу склали інтактні тварини.

Встановлено, що на тлі модельованих травм суттєво знижувалися швидкість клубочкової фільтрації та діурез, сповільнювався проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію. Після скелетної травми I ст. порушення більшості цих показників найбільші через 3 доби після травмування з наступним покращенням до 7 доби. Після скелетної травми II ст. максимальні порушення виникають через 1–3 доби з помірним покращенням до 7 доби. Після травми III ст. значно знижувалися швидкість клубочкової фільтрації і діурез вже через 1 добу з незначним покращення до 7 доби. Аналогічні порушення відмічалися й за іншими досліджуваними показниками.

Отже, механічна травма викликає суттєве порушення функціонального стану нирок. Із збільшенням її тяжкості виявлені порушення поглиблюються і настають швидше.

ЗМІНА РІВНЯ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

©М. А. Колішецька

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Бронхіальна астма (БА) займає одне з провідних місць серед респіраторних алергозів. Одним з ключових механізмів розвитку БА є процеси перекисного окиснення ліпідів. До кінця не вивченою є активність ферментів антиоксидантної системи в органах дихання за умов цієї патології, тому метою нашого дослідження є визначення змін активності супероксиддисмутази (СОД) в легенях у динаміці розвитку експериментальної БА.

Експериментальні дослідження проводились на 60 морських свинках (самцях) масою 180–220 г, поділених на 5 груп по 12 тварин у кожній. До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II – тварини з експериментальною БА (5-а доба), до III – морські свинки на 19-у добу модельного процесу, до IV – тварини з експериментальною БА (26-а доба), до V – мурчаки на 33-ю добу БА. Експериментальна модель БА відтворювалась на морських свинках методом В. І. Бабича (1979). Активність СОД у легенях визначали усім групам морських свинок за методом Fried R. (1975). Цифрові результати опрацьовані статистичним методом з використанням критерію Стюдента.

Дослідження активності супероксиддисмутази виявило її зростання на 35,7 % ($p \leq 0,05$) в порівнянні з I групою тварин на 5-у добу експерименту, що може свідчити про включення компенсаторних механізмів захисту. Проте, вже на 19-у добу експериментальної БА показники СОД знаходяться на рівні контрольних величин ($p \leq 0,05$). Пізніше, як на 26-у, так і на 33-ю доби спостерігаємо вже зниження активності СОД у легенях відповідно на 20,3 % ($p \leq 0,05$) і на 26,7 % ($p \leq 0,05$) в порівнянні з інтактною групою тварин.

Отримані результати свідчать про початкове компенсаторне зростання і подальше пригнічення ферментної ланки антиоксидантного захисту в легенях за умов експериментальної бронхіальної астми.

УДК 616.36-099:546.56-008.1-06:616-001.1

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПЕЧІНКИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ТЯЖКОЇ ТРАВМИ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ОТРУЄННЯ СОЛЯМИ МІДІ І ЦИНКУ

©О. Є. Копач, А. А. Гудима

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

В умовах екологічної кризи в Україні виникли серйозні проблеми із забрудненням навколишнього середовища солями важких металів. Якщо на території промислових регіонів України (центральний, південний та східний) у ґрунті і воді домінують кадмій, свинець і ^{88}стронцій, то практично по всій території України, зокрема в непромислових регіонах – превалюють цинк та мідь. Їх хронічне надходження в організм істотно впливає на його загальну реактивність і резистентність та стає одним із визначальних факторів, який модифікує перебіг ряду патологічних процесів.

У структурі смертності останніми роками одне із провідних місць поряд із серцево-судинними і онкологічними захворюваннями зайняв травматизм. При цьому політравма стала основною причиною смерті людей працездатного віку.

Мета роботи – з'ясувати роль надлишку йонів міді і цинку в патогенезі важкої травми.

Експерименти виконано на 150 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Хронічну інтоксикацію сульфатами міді і цинку виконували шляхом щоденного введення у шлунок через зонд їх розчинів у дозі по 5 мг·кг$^{-1}$ у перерахунку на метал один раз на добу. Через 14 діб в умовах тіопентал-натрієвого знеболення (40 мг·кг$^{-1}$ маси тіла) у тварин першої дослідної групи моделювали скелетну травму різної тяжкості: легку – перелом одного стегна; середнього ступеня тяжкості – додатково викликали кровотечу зі стегнової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), яку вводили у паранефральну клітковину для формування гематоми; тяжку травму – додатково ламали суміжне стегно. У другій дослідній групі моделювали скелетну травму різного ступеня тяжкості без отруєння солями важких металів. Контрольними стали інтактні тварини. Тварин виводили з експерименту в умовах тіопенталнатрієвого знеболення (60 мг·кг$^{-1}$ маси тіла) через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду шляхом тотального кровопускання з серця. Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням в парафіні. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за якими вивчали структуру паренхіматозного органа у нормі, а також характер і глибину морфологічних змін після травми різного ступеня тяжкості.

В умовах травми тяжкого ступеня на фоні отруєння солями міді та цинку вже з першої доби експерименту спостерігалось наростання дистрофічно-некротичних змін, низька регенераторна активність та прогресуюча жирова дистрофія, з третьої доби виникали порушення балково-радіальної організації, виражена білкова дистрофія та вогнищеві некрози. На 7 добу експерименту формувався виражений жировий гепатоз переважно перипортальних сегментів часточок. Дистрофічно-некротичні зміни в гепатоцитах переважали по всій величині частки.

Отже, хронічне отруєння солями міді та цинку супроводжується більшими порушеннями, які мають місце на тлі скелетної травми різного ступеня тяжкості. У перспективі передбачено розробку засобів профілактики розвитку дисфункції печінки в умовах травми зокрема, на тлі хронічної інтоксикації солями важких металів.

УДК 616.36-099:546.56-008.1-06:616-001.1

ВПЛИВ СОЛЕЙ МІДІ ТА ЦИНКУ НА ДИНАМІКУ ЦИТОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

©О. Є. Копач, О. М. Юрчишин

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

Травматизм належить до актуальних проблем сьогодення. У його структурі з кожним роком зростає частка політравми, яка супроводжується травматичною хворобою і характеризується значною інвалідизацією та смертністю. Основною причиною загибелі травмованого організму є розвиток поліорганної недостатності. Однією з причин її виникнення лежить системна мембранопатія, зумовлена активацією ліпопероксидації з наступною загибеллю клітин. Вихід лізосомальних ферментів при цьому посилює процеси запалення з розвитком системних реакцій організму.

В умовах глобальної екологічної кризи в організм потрапляє надмірна кількість солей важких металів. Однак процеси цитолізу в умовах надмірного їх надходження в організм на тлі політравми вивчені недостатньо. Можна припустити, що кумуляція важких металів може модифікувати патогенетичні механізми політравми, що вимагає спеціального дослідження.

Мета роботи – з'ясувати активність ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) в динаміці експериментальної політравми на тлі інтоксикації солями міді і цинку.

Експерименти виконано на 150 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Хронічну інтоксикацію сульфатами міді і цинку виконували шляхом щоденного введення у шлунок через зонд їх розчинів у дозі по 5 мг·кг$^{-1}$ у перерахунку на метал один раз на добу. Через 14 діб в умовах тіопентал-натрієвого знеболення (40 мг·кг$^{-1}$ маси тіла) у тварин першої дослідної групи (72 особини) моделювали скелетну травму різної тяжкості: легку – перелом одного стегна; середнього ступеня тяжкості – додатково викликали кровотечу зі стегнової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), яку вводили у паранефральну клітковину для формування гематоми; тяжку травму – додатково ламали суміжне стегно. У другій дослідній групі (72 особини) моделювали скелетну травму без отруєння солями важких металів. Контрольними стали інтактні тварини (6 особин). Тварин виводили з експерименту в умовах тіопентал-натрієвого знеболення (60 мг·кг$^{-1}$ маси тіла) через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду шляхом тотального кровопускання з серця. У сироватці крові піддослідних тварин визначали активність АсАТ і АлАТ.

Отримані результати свідчить про те, що скелетна травма різного ступеня тяжкості суттєво впливає на локальні і системні прояви реакції організму на травму, що проявляється істотним збільшенням активності маркерних ферментів цитолізу АсАТ і АлАТ. При цьому із збільшенням тяжкості травми активність цих ферментів у сироватці крові зростає. Так само цей процес наростає з першої до сьомої діб посттравматичного періоду. Ці дані підтверджують існуючі уявлення про патогенез тяжкої травми, що описано в ряді публікацій.

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ВМІСТУ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ МОДЕЛЬОВАНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ

©О. О. Костіна

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

Важливим напрямком наукових досліджень є запобігання розвитку гострого ураження легень, що є однією з причин виникнення гострої дихальної недостатності та як наслідок високої смертності. Проведені численні дослідження, які вказують на те, що при легеневих захворюваннях спостерігаються порушення імунної системи. Утворення та присутність в рідинах циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів А, М, G є одним з проявів імунної відповіді організму на надходження антигенів та важливим чинником, що забезпечує імунітет у фізіологічних умовах. В організмі імуноглобуліни виконують одну з таких важливих функцій, як нейтралізація антигенів, аутоантигенів та утворення ЦІК з подальшим виведенням їх з організму. При порушенні імунологічного гомеостазу ЦІК мають здатність фіксуватись на судинній стінці, під базальною мембраною внутрішніх органів, тим самим спричинюючи виникнення запальної реакції. ЦІК можуть запускати ланцюги патологічних змін, оскільки тривала циркуляція їх навіть при незначному підвищенні в рідинах організму призводить до нагромадження у тканинах, а це зумовлює посилену агрегацію та адгезію тромбоцитів, що веде до порушення мікроциркуляції, пошкодження і некрозу тканин.

Метою нашого дослідження було визначити особливості динаміки ЦІК у щурів з модельованим гострим ураженням легень.

Дослідження були проведені на білих середньостійких до гіпоксії самцях-щурах з масою 200–220 г. Всі тварини утримувались на стандартному раціоні віварію. Моделювання ГУЛ проводили за методикою G. Matute-Bello. З метою анестезії внутрішньоочеревенно вводили тваринам розчин тіопенталу натрію (40 мг/кг). Виконували цервікотомію та вводили інтратрахеально розчин соляної кислоти при pH 1,2 в дозі 1,0 мг/кг маси тварин. На 12, 24, 48 та 72 год ГУЛ проводили забір матеріалу на дослідження. Кількість циркулюючих імунних комплексів у сираватці крові визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-600.

Через 12 год після моделювання ГУЛ було виявлено істотне збільшення вмісту в сироватці крові ЦІК на 42,1 % ($p<0,05$) в порівнянні з контрольною групою. Через 24 год експерименту відмічено достовірне збільшення кількості ЦІК в сироватці крові на 51,8 % ($p<0,05$) в порівнянні з контролем та на 16,6 % ($p<0,05$) в порівнянні з 12 год ГУЛ. Рівень ЦІК через 48 год спостереження зменшився на 13,9 % ($p<0,05$) в порівнянні з 12 год ГУЛ, але залишався достовірно більшим в порівнянні з контрольною групою на 50,2 % ($p<0,05$) Через 72 год модельованого ГУЛ кількість ЦІК зменшилась на 16,8 % ($p<0,05$) в порівнянні з 24 год та на 14,0 % ($p<0,05$) в порівнянні з 48 год, але залишалась більшою на 42,0 % ($p<0,05$) в порівнянні з контролем.

Отже, при моделюванні ГУЛ виявлено збільшення ЦІК протягом 24 год спостереження. Через 48 та 72 год експерименту виявлено незначне його зменшення. Збільшення кількості ЦІК у сироватці крові з модельованим гострим ураженням легень вказує на посилення інтенсивності їх утворення та/або на порушення механізмів їх знешкодження. Найбільш патогенними являються імунні комплекси середнього розміру, які тривалий час можуть циркулювати у судинному руслі та мають властивість ініціювати в тканинах ланцюг патологічних процесів.

ГІПОГЛІКЕМІЯ – КЛАСТЕР ДИЗРИТМІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

©І. О. Костіцька

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» м. Івано-Франківськ

На сьогодні прогностично небезпечним чинниками прогресування макроваскулярних ускладнень цукрового діабету (ЦД) слід вважати виникнення симптомів важкої гіпоглікемії. Швидкий розвиток і гострий перебіг гіпоглікемічних станів сприяє зростанню кількості летальних випадків внаслідок серцево-судинних катастроф незалежно від типу ЦД. З метою попередження даного ускладнення слід встановити патогенетичні механізми його розвитку. Дані багатьох наукових робіт свідчать про значні труднощі у підтриманні оптимального рівня показників вуглеводного обміну, незважаючи на удосконалення сучасних методів самоконтролю і принципів лікування ЦД. У результаті розвитку симптомів діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії, дизритмію шлунка слід вважати одним із провідних маркерів лабільного перебігу основного захворювання. Як сповільнення, так і пришвидшення моторно-евакуаторної функції шлунка викликають зміни часу абсорбції вуглеводів і початку дії таблетованих антидіабетичних препаратів та інсуліну. Також варто пам'ятати про страх пацієнтів перед розвитком епізодів гіпоглікемії без класичних передвісників, внаслідок відсутності симпатоадреналової відповіді на різке зниження рівня глюкози у крові. Основне завдання дослідження – вивчення провідних кластерів виникнення гіпоглікемій у хворих на ЦД з ознаками дизритмії шлунка.

Матеріали і методи дослідження: обстежено 40 пацієнтів на ЦД, серед яких 7 чоловіків і 33 жінки, віком від 26 до 68 років і тривалістю захворювання від 5 до 25 років. До складу першої групи включені хворі на ЦД 1 типу (n=19), а друга група пацієнтів – хворі на ЦД 2 типу (n=21). Всім пацієнтам проведено анкетування з визначенням оцінки ризику низького рівня цукру крові (D-ABS) протягом тижня. Вивчено показники вуглеводного обміну: глікемічний профіль протягом тижня і рівень HbA_1C. Вивчення стану моторно-евакуаторної функції шлунка проводили за допомогою ^{13}C-октаноєвого дихального тесту (^{13}C-ОДТ), оцінюючи час напіввивільнення діагностичного сніданку (T S). У дослідження не включали пацієнтів з іншими патологічними станами і хворобами шлунково-кишкового тракту, які впливають на рухову активність шлунка.

Результати: Враховуючи результати проведеного анкетування з визначенням оцінки ризику низького рівня цукру крові (D-ABS) у трьох хворих (15,8 %) першої групи наявні часті симптоми гіпоглікемії від легкого до середнього ступеня важкості, які підтверджені лабораторними даними глікемічного профілю: цукор крові коливався у межах від 3,6±0,8 ммоль/л до 5,7±2,0 ммоль/л та відсутня компенсація ЦД 1 типу, показник HbA_1C – 8,9±1,1 %, результат ^{13}C-ОДТ становив T $^1/_2$ – 32,2±7,7 хв, що відповідає прискоренню випорожнення шлунка. У 6 осіб (31,6 %) першої групи (T $^1/_2$ – 86,1±9,2 хв) і 9 пацієнтів (19,1 %) другої групи (T $^1/_2$ – 78,4±3,4 хв) діагностовано легкого ступеня сповільнення часу напіввиведення твердої їжі зі шлунка у дванадцятипалу кишку, за результатами аналізів глікемічного профілю (глюкоза натщесерце 6,7±0,9 ммоль/л) і показником HbA_1C – 8,3±0,7 %, що відповідає стадії субкомпенсації ЦД, симптомів гіпоглікемії згідно анкетування і лабораторних результатів протягом тижня не спостерігалося. Сповільнення моторики шлунка середнього ступеня виявлено у 8 хворих на ЦД, з них 4 пацієнти (21,1 %) першої групи (T $^1/_2$ – 100,4±4,3 хв) і 4 особи (21,1 %) другої групи (T $^1/_2$ – 99,5±2,3 хв). У всіх 8 хворих виявлені симптоми гіпоглікемії легкого ступеня, які спостерігалися від одного до трьох разів на тиждень, відсутня компенсація ЦД, так як HbA_1C – 9,8±1,2 %, а рівень цукру крові протягом дня коливався у межах від 4,8 ммоль/л до 11,3 ммоль/л. Тільки у одного хворого (5,3 %) на ЦД 2 типу діагностовано дизритмію шлунка у вигляді уповільнення важкого ступеня T $^1/_2$ – 115 хв, згідно оцінки відповідей пацієнта на опитувальник D-ABS протягом останніх 7 днів не було страху перед низьким рівнем цукру крові, тоді як за результатами глікемічного профілю спостерігається різке коливання показників глюкози крові протягом доби, що свідчить про декомпенсацію основного захворювання, а безсимптомний розвиток епізодів гіпоглікемії у хворої слід вважати результатом прогресування симптомів автономної нейропатії шлунка. В 31,6 % (6 осіб) пацієнтів першої групи і у 23,8 % (5 осіб) хворих на ЦД 2 типу відсутні дизритмії шлунка, не виявлено лабораторних симптомів гіпоглікемії, рівень HbA_1C – 8,1±0,8 %. Отже, дизритмія шлунка – діагностичний маркер стану компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

Висновки: У 63,2 % хворих на ЦД діагностовано різний ступень зниження моторно-евакуаторної функції шлунка у результаті розвитку діабетичного гастропарезу, який викликає лабільний перебіг основного захворювання, що безпосередньо впливає на прогресування серцево-судинних катастроф. Для встановлення етіопатогенетичних механізмів лабільного перебігу ЦД з діагностичною метою слід проводити ^{13}C-ОДТ, у свою чергу, удосконалюючи принципи ранньої діагностики, лікування й профілактики хронічних ускладнень.

РОЛЬ КОНЦЕНТРАЦІЙНИХ ЗМІН ЕНДОТЕЛІНУ В МЕХАНІЗМАХ РЕГУЛЯЦІЇ СУДИННОГО ТОНУСУ

©І. Б. Кремінська, Л. М. Заяць

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

Згідно з даними літератури, ендотеліальні клітини реагують на зміни гемодинаміки, є чутливими до нейрогуморальних факторів, серед яких не тільки нейромедіатори та гормони, а і цілий ряд інших циркулюючих і місцевих вазоактивних речовин, які продукуються різними клітинами, в тому числі і клітинами крові. Під дією цих факторів ендотеліальні клітини синтезують і секретують біологічно активні субстанції, які модулюють судинний тонус і структуру складових компонентів судинної стінки. Серед таких субстанцій особливо важливу роль відіграють оксид азоту і ендотеліни.

Метою даного дослідження було вивчення порушення функції ендотелію кровоносних судин через визначення вмісту ендотеліну-1 в плазмі крові при експериментальній гіперхолестеринемії (ГХЕ), фізичних навантаженнях високої інтенсивності (ФНВІ) і їх комбінації.

Дослідження проведені на 30 безпородних білих щурах-самцях масою 180–240 г.

Встановлено, що у плазмі крові тварин з ГХЕ (1,83 фМоль/л±0,09) у порівнянні із контрольною групою (0,64 фМоль/л±0,12) в 2,8 раза ($p<0,001$) збільшується концентрація ендотеліну-1.Таке явище пояснюється виникненням атеросклеротичних ушкоджень ендотелію. Аналогічна тенденція спостерігається і при ФНВІ, коли рівень ендотеліну-1 (1,62 фМоль/л±0,10) зростає в 2,5 раза ($p<0,001$), що можна пояснити токсичним впливом на ендотелій катехоламінів, концентрація яких у крові зростає в результаті активації симпатоадреналової системи при значних фізичних навантаженнях.

При поєднанні ГХЕ і ФНВІ відбувається максимальне збільшення концентрації ендотеліну-1 у плазмі крові (1,96 фМоль/л±0,18) в 3,1 раза у порівнянні з контролем, $p<0,001$). Вона є більшою, ніж при окремо взятих ГХЕ і ФНВІ відповідно у 1,1 і 1,2 раза. Отже, поєднання ГХЕ і ФНВІ є найбільш небезпечним станом, який характеризується значним порушенням регуляції тонусу судин та прогресуванням їх атеросклеротичних ушкоджень.

ЗВИВИСТІСТЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ІШЕМІЗАЦІЇ МІОКАРДА

©Є. О. Лебедєва[1], М. М. Груша[2], О. М. Трембовецька[1], М. М. Брянський[1]

[1]ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», Київ
[2]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Актуальність. Ішемічна хвороба серця (ІХС), основною причиною якої є атеросклероз коронарних артерій (КА), одна з найбільш актуальних медичних проблем сучасності, у зв'язку з її внеском в структуру причин інвалідизації та смертності населення. Незважаючи на значні досягнення за останні десятиліття в діагностиці, лікуванні та профілактиці ІХС, а саме, активне впровадження в клінічну практику широкого спектра сучасних методів діагностики уражень КА, роль їх звивистості в ґенезі ішемічного пошкодження міокарда досі залишається не визначеною. Враховуючи частоту виявлення феномену звивистості КА (ЗКА) за даними ангіографії (9,2 – 12,45%) та дефіцит літературних даних щодо її значущості в розвитку ІХС, доцільно визначити функціональний стан міокарда у пацієнтів з цією судинною аномалією.

Мета дослідження: визначити функціональний стан міокарда у пацієнтів з ЗКА за відсутності атеросклеротичного ураження цих судин.

Матеріали та методи. Функціональний стан міокарда оцінювали у 14 пацієнтів (5 чоловіків і 9 жінок), в звитих КА яких були відсутні ангіографічні ознаки атеросклеротичного ураження. За даними коронарографії було виділено групу судин з 5 інтактних огинаючих гілок лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА) і 10 інтактних правих коронарної артерії (ПКА) та групу судин, в яку увійшли 14 звитих передніх міжшлуночкових гілок лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), 9 звитих ОГ ЛКА та 4 звитих ПКА. При виконані стрес-векторехокардіографії (до і після введення добутаміну) у пацієнтів вивчали систолічний поздовжній стрейн, вимірюючи його сегментарні значення в 17 сегментах лівого шлуночка (ЛШ) у відповідності до зон їхньої васкуляризації. В подальшому визначали індекс повздовжньої деформації міокарда (ІПДМ) ЛШ в спокої та на висоті добутамінової проби для кожної ділянки міокарду, що окремо кровопостачається інтактними КА (ІКА) або окремо ЗКА.

Результати. В ділянках міокарда, які кровопостачаються ЗКА (ОГ ЛКА і ПКА), середній ІПДМ ЛШ в стані спокою становив (-19,5)±5,2 %, а в тих, що кровопостачаються ІКА (ОГ ЛКА і ПКА) – (-17,8)±4,7%. В результаті проведеного стрес-тесту в ділянках міокарда, що кровопостачаються ЗКА середній ІПДМ ЛШ на висоті проби склав (-15,5)±6,2% в зонах васкуляризації ОГ ЛКА і ПКА, а в ділянках кровопостачання відповідними ІКА значення цього показника становили (-17,3)±6,7%. При цьому між ІПДМ виборок ЗКА та ІКА за середніми значеннями показника в цілому і для кожної зони васкуляризації окремої КА як в стані спокою, так і при стрес-тесті, достовірних відмінностей між групами даних не встановлено ($p>0,05$). При проведенні стрес-тесту з добутаміном виявлено тенденцію до погіршення середніх значень показника ІПДМ ЛШ у виборці ЗКА, на відміну від його значень у виборці ІКА, яка однак не досягала статистичної достовірності ($p>0,05$). Необхідно зазначити, що відсутність достовірних змін при проведенні стрес-тесту в значеннях ІПДМ ЛШ ділянок, що окремо кровопостачаються ЗКА або ІКА, можна пов'язати з тим фактом, що повністю завершити пробу (розраховану за цільовою частотою серцевих скорочень) вдалося тільки одному з 14 пацієнтів, оскільки у інших вона була вимушено зупинена за медичними показаннями.

Висновки. Відсутність змін середніх значень ІПДМ ЛШ зон васкуляризації ІКА порівняно з такими зон васкуляризації ЗКА, може вказувати на погіршення скоротливості міокарда в басейні кропостачання останніх внаслідок ішемії. На користь цього припущення свідчить необхідність зупинки проби у 92,8 % пацієнтів на підставі регламентованих критеріїв припинення фармакологічного стрес-тесту внаслідок ішемізації міокарда (прояву ехокардіографічних, електрокардіографічних змін, виникнення блокади лівої ніжки пучка Гіса, появи ангінозного болю).

ДИНАМІКА СПІВВІДНОШЕННЯ ТЕСТОСТЕРОН-КОРТИЗОЛ У ДІВЧАТ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ В УМОВАХ СТРЕС-ТЕСТУ

©В. А. Левченко

Івано-Франківський національний медичний університет
Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника

Однією з проблем сучасної молоді, яка хвилює медиків і педагогів, є гіподинамія, наслідки якої часто недооцінюються. В процесі адаптації до фізичного стресорного впливу значна роль належить гіпоталамо-гіпофізарно-надниркиковій системі, в якій одне з провідних місць займає секреція кортизолу (К) і тестостерону (Т). Нині відомо, що між динамікою К і Т в умовах фізичного напруження мають місце конкурентні взаємовідносини за вплив на специфічні клітинні рецептори як в хлопців, так і дівчат.

Метою дослідження стало вивчення динаміки рівня тестостерону і кортизолу в дівчат юнацького віку (n=29) з різним ступенем фізичної працездатності на висоті стрес-тесту. Дівчат розподілили на три групи – до 1-ої групи були включені дівчата, які регулярно відвідували спортивні секції, до 2-ої – які не займалися фізичною підготовкою, до 3-ої – дівчата з проявами нейроциркуляторної дистонії (НЦД) гіпотонічного типу. В слині визначали рівень К і Т імуноферментним способом в спокої й на висоті тредміл-тесту.

Виявлено порушення співвідношення між Т і К на висоті стрес-тесту серед дівчат 2-ї і 3-ї груп на користь кортизолу. При цьому серед дівчат 2-ї групи, на тлі зросту рівня К на (18,42±1,06) % ($p<0,05$), показник Т зменшився – з (24,50±0,97) до (20,60±0,72) нмоль/л ($p<0,05$). В той же час, в 1-й групі дівчат цей показник на висоті стрес-тесту виріс на (13,0±1,69) % ($p<0,05$), а К – на (15,9±1,19) %. В дівчат 3-ї групи базальні показники Т – (21,36±0,72) нмоль/л і К – (5,42±0,31) пг/мл, були достовірно нижчими від результатів отриманих у дівчат 1-ої, відповідно, (25,13±1,12) нмоль/л і (6,61±0,45) пг/мл та 2-ої групи – (24,50±0,97) нмоль/л і (6,73±0,50) пг/мл. На висоті тредміл-тесту, в 3-ій групі дівчат, рівень Т знизився на (14,04±0,74) % ($p<0,05$), а показник К – збільшився на (25,55±2,38) % ($p<0,001$). Результати отримані в 1-й групі можна пояснити компенсаторною реакцією тестостерону спрямованою на гальмування катаболічної та антианаболічної дії кортизолу, тобто відмічається збалансована відповідь стероїдних гормонів на стрес, чого не спостерігається в дівчат із низькою фізичною працездатністю і ознаками НЦД. Надмірний приріст показника кортизолу на висоті стрес-тесту серед молодих людей зі зниженою толерантністю до фізичного навантаження (гіподинамія, НЦД), може свідчити про розлади зворотного зв'язку з гіпоталамусом, релізинг-фактори якого вчасно не знижували активність АКТГ і відповідно не врівноважували секрецію тестостерону і кортизолу.

Отриманні результати потребують подальшого дослідження, для визначення ролі співвідношення тестостерону і кортизолу в процесах формування фізичної дезадаптації та соматоформної вегетативної дисфункції.

ФУКНЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТОНКОЇ КИШКИ ТА РІВЕНЬ ЕНДОТОКСИКОЗУ В РАННІЙ ПЕРІОД СКЕЛЕТНОЇ, ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТА ПОЄДНАНОЇ ТРАВМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©Р. Д. Левчук

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

Вагоме місце в патогенезі тяжкої травми посідає синдром кишкової дисфункції. Передумовами його виникнення є централізація гемодинаміки, розлади мікроциркуляції в кишковій стінці, гіпоксичне та реперфузійне ушкодження ентероцитів, дія прозапальних медіаторів, набряк кишкової стінки. У кишках виникає дисбіоз, накипичується мікробний ліпополісахарид, який всмоктуючись у кров, стає додатковим чинником патогенезу системної відповіді організму на запалення.

Мета роботи: з'ясувати особливості всмоктувальної функції кишок та рівень ендотоксикозу в динаміці раннього періоду скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм.

Досліди виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200–220 г. У першій дослідній групі моделювали скелетну травму шляхом нанесення дозованого удару по обох стегнах, які супроводжувалися закритим переломом; у другій – черепно-мозкову (нанесення дозованого удару по черепу з енергією 0,375 Дж, що відповідало травмі II ст. тяжкості); у третій поєднували скелетну і черепно-мозкову травми. Тварин обстежували через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду. Визначали всмоктувальну функції кишок за допомогою проби з навантаженням Д-ксилозою та вміст молекул середньої маси фракцій, визначених при довжині хвилі 280, 260, 254 і 238 нм.

Результати показали, що вже через 1 добу після травм різного походження відмічалося сповільнення всмоктувальної функції тонкої кишки на тлі зростання рівня ендотоксикозу. Максимальні порушення цих показників виникали через 3 доби після травмування й були суттєво більшими на тлі поєднаної травми. Через 7 діб показники покращувалися, проте не досягали рівня 1 доби й суттєво відрізнялися від контролю.

Таким чином, модельовані травми супроводжуються істотним сповільненням всмоктувальної функції тонкої кишки та збільшення рівня ендотоксикозу, що є яскравим доказом системних порушень та розвитку травматичної хвороби.

ВПЛИВ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ЗОРОВО-МОТОРНУ РЕАКЦІЮ ДІТЕЙ, ЩО МЕШКАЮТЬ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ

©Л. М. Лісуха, В. Я. Березовський

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ

Метою нашого дослідження було вивчення впливу переривчатої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня на тривалість латентного періоду складної зорово-моторної реакції у дітей. Досліджено 48 дітей віком 6–17 років. Дітей поділено на дві групи: I – 6–11 років (25 осіб), II – 12–17 років (23 особи), які знаходилися на стаціонарному обстеженні в клініці ДУ «ННЦРМ НАМНУ» м. Київ. Функціональну рухливость нервової системи оцінювали за методикою О. Є. Хильченко модифікованою М. В. Макаренко (ППН 3 – 01). Вивчення психоемоційного та вегетативного стану поводили за допомогою тесту Ч. Д. Спілбега – Ю. Л. Ханіна та «Дитячого опитувальника неврозів» (ДОН, В. В. Сєднєва) з оцінкою шкал «астенії» та «тривожності». Діти отримували курс сеансів інструментальної оротерапії (ІНО). Для цього застосовували нормобаричну газову гіпоксичну суміш (ГГС), що складалася із 12±2 % кисню і 88 % азоту. Сеанси ІНО проводили один раз на добу, режим підбирали індивідуально для кожної дитини. В основному використовували базовий курс: один сеанс складався із трьох циклів дихання ГГС (15–20 хв) у проміжках між якими (10–15 хв) пацієнт дихав атмосферним повітрям. Курс лікування склав 7–10 сеансів.

Після сеансів ІНО, середні показники ЛП СЗМР (РВ 1-3) та ЛП СЗМР (РВ 2-3) вірогідно зменшилися ($p<0,05$). Латентний період РВ 1-3 у всій групі обстежених дітей скоротився на 23 %, а ЛП РВ 2-3 – на 27 %. Різниця між I і II групами статистично вірогідна. У групі дітей 6 – 11 років (I група), після сеансів ІНО, ЛП СЗМР (РВ 1-3), в середньому, скоротився на 25%, а у дітей віком 12 – 17 років (II група) – на 21 %. При цьому, ЛП СЗМР (РВ 2-3), після сеансів ІНО, у I групі, в середньому, скоротився на 27 %, у II групі – на 27,4 %.

Після курсу сеансів ІНО, середні показники для групи дітей реактивної тривожності знизилися на 15 %, а особистісної тривожності – на 21,5 %. У дітей I та II групи відмічали тенденцію до зниження РТ. Особистісна тривожність в обох групах дітей, після сеансів ІНО, вірогідно ($p<0,05$) зменшилася. Аналіз тесту ДОН показав, що після курсу сеансів ІНО у дітей з групи ризику відбулася нормалізація даного показника до 10 балів. Аналіз за шкалою «Тривожність» свідчить, що діти 6–11років мали нормальний рівень показника. У 7 % дітей 12–17 років ризик розвитку тривожності становив від 11 до 13 балів. Після сеансів дихання ІНО ризик розвитку тривожності у них нормалізувався.

Таким чином, у дітей шкільного віку тривалість латентного періоду складної зорово-моторної реакції (РВ 1-3 та РВ 2-3), після курсу сеансів ІНО, вірогідно скоротилась. У дітей старшого шкільного віку (12–17 років) латентний період був коротший ніж у дітей молодшого віку (6–11років). У хлопчиків латентний період складної зорово-моторної реакції (РВ 1-3, РВ 2-3) був вірогідно коротшим ніж у дівчаток. Результати тесту Спілберга-Ханіна виявили високий рівень як реактивної (ситуаційної) так і особистісної тривожності у дітей, що мешкають на радіоактивно забруднених територіях. Після сеансів ІНО показники тесту переходили з високого рівня в помірний та низький. При цьому, особистісна тривожність у дітей обох груп вірогідно знизилася на 20 % (I група) та 23% (II група) ($p<0.05$). У більшості дітей до курсу сеансів ІНО переважала емоційна лабільність, дратівливість, порушення сну, втомлюваність, сонливість. Після курсу інструментальної оротерапії у всіх дітей зареєстровано позитивну динаміку більшості показників. Як показники тривалості латентного періоду зорово-моторної реакції в умовах вибору так і результати тесту Спілберга–Ханіна, дають підстави рекомендувати сеанси переривчастої нормобаричної гіпоксії (ІНО) для поліпшення стану ЦНС у дітей, що проживають на радіоактивно забруднених територіях.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІЄТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ

©В. П. Маховський, О. П. Мялюк, Р. Р. Осінчук, М. І. Марущак

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

Відповідно до сучасної концепції патогенезу ожиріння головною патогенетичною ланкою цього процесу, згідно даних Weisberg S. та співавт. (2006), є системний оксидаційний стрес, що ініціює дефекти мітохондріального окиснення субстратів у жировій тканині.

Тому, метою нашої роботи було дослідити вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у жировій тканині при дієт-індукованому експериментальному ожирінні.

Експериментальну модель аліментарного ожиріння відтворювали шляхом застосування індуктора харчового потягу – натрієвої солі глутамінової кислоти та висококалорійної дієти. Спектрофотометрично визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), ТБК–реактантів (ТБК–АП) у гомогенаті жирової тканини 18 щурів-самців.

Встановлено статистично значиме підвищення рівня первинних продуктів ПОЛ у гомогенаті жирової тканини на 30,08 % відносно контрольної групи вже через 14 діб спостереження. Через 28 діб після початку експерименту рівень ДК був вищий на 81,59 %, стосовно показників інтактних тварин та на 39,60 %, проти даних дослідної групи через 14 діб ($p<0,05$).

Надмірний потік нутрієнтів в адипоцитах зумовлює порушення внутрішньоклітинного енергетичного балансу в бік збільшення поступлення енергії, що компенсується підвищенням оксидаційних процесів і витрачанням, таким чином, надлишку енергії.

Висновок. Активація ПОЛ у щурів за умови дієт-індукованого ожиріння проявляється вірогідним збільшенням дієнових кон'югатів і ТБК-реактантіву гомогенаті жирової тканини.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ В УМОВАХ ГІПОЕСТРОГЕННОГО ОСТЕОПОРОЗУ

©А. С. Машевський

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

Тяжка травма є актуальною проблемою сьогодення. Одним із напрямків її вирішення є поглиблення вивчення патогенезу травматичної хвороби. Одним із недостатньо вивчених її аспектів є стан на тлі зниження рівня естрогенів, яке можливе після оперативного видалення гонад та постменопаузальному періоді. Гіпоестрогенний остеопороз сприяє ламкості кісток, перешкоджає їх адекватному відновленню.

Мета роботи: з'ясувати патогенетичні особливості травми різного ступеня тяжкості у тварин із гіпоестрогенним остеопорозом.

Експерименти виконано на нелінійних білих щурах-самках масою 200–220 г. Гіпоестрогенний остеопороз моделювали шляхом оперативного видалення гонад. Через 1 міс. в одній групі тварин моделювали ізольований перелом стегна, у другій – поєднану краніо-скелетну травму. У групі порівняння зазначені травми моделювали у здорових тварин. Контрольну групу склали інтактні тварини. Через 1 і 2 міс. посттравматичного періоду у тварин визначали маркери травматичної хвороби: рівень ліпоперокисидації, активність маркерів цитолізу та ендотоксикозу.

Дослідження показали, що експериментальна травма через 1 міс. після моделювання на тлі гіпоестрогенного остеопорозу супроводжувалася вищим рівнем ліпоперокисидації, цитолізу та ендотоксикозу в порівнянні із контрольними тваринами та тваринами із самим остеопорозом. Ступінь порушень був пропорційним до тяжкості травми. Через 2 міс. посттравматичного періоду, досліджувані показники покращувалися, більшість з них досягала рівня тварин із самим остеопорозом.

Таким чином, гіпоестрогенний стан сприяє поглибленню тяжкості травматичної хвороби і є важливим чинником її патогенезу.

ВЛАСТИВОСТІ NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ПРИ РОЗВИТКУ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ

©О. В. Мельник, О. П. Корнійчук, М. В. Купчак, З. Д. Воробець

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Незважаючи на поширеність реактивного артриту (РеА) та велику кількість клінічних досліджень все ще залишаються невирішеними ряд питань, зокрема щодо тригерної ролі окремих мікроорганізмів і вірусів у розвитку цього захворювання, їх впливу на імунну систему та порушення метаболічних і регуляторних систем клітини. Метою нашого дослідження було проаналізувати інфекційні чинники, що спричиняють розвиток РеА та з'ясувати активності ензимів, задіяних в метаболізм оксиду азоту (NO). Нами проаналізовані етіологічні фактори, які спричиняли розвиток РеА у хворих пацієнтів, які стаціонарно чи амбулаторно лікувались. Серед них найбільший відсоток захворювання був спричинений хламідіями (36 %). Хламідії + уреаплазма – 5 %, трихомонада + хламідії – 3 %, уреаплазма – 3 %, мікоплазма – 3 %, β-гемолітичний стрептокок – 19 %. Оскільки лімфоцити периферичної крові є ключовими клітинами імунної системи, ймовірно, вони можуть бути в якості моделі для вивчення основних метаболічних змін, що відбуваються в організмі при ревматичній патології. Протягом останнього десятиліття значна увага приділяється вивченню метаболізму аргініну та ролі NO в патогенезі ревматичних захворювань. Показано, що активність аргінази лімфоцитів хворих на РеА у 3,3 раза вища у порівнянні з такою величиною у практично здорових осіб. В результаті лікування ця активність знижується на 36 %. Оскільки метаболізм *L*-аргініну залежить і від активності NO-синтаз, визначали зміни активності eNO-синтази та iNO-синтази при РеА. Показано достовірне зниження активності eNO-синтази в лімфоцитах у хворих на РеА, що становить різницю в 1,88 рази щодо практично здорових осіб. У той же час активується iNO-синтаза в лімфоцитах пацієнтів, хворих на РеА. Лікування призводить до зростання eNO-синтази та зниження активності iNO-синтази. Проведені дослідження засвідчують, що імунопатологічні процеси, які відбуваються при розвитку РеА, залежать від рівня оксиду NO в організмі. Вивчення інфекційних чинників і змін ензиматичної активності аргінази та NO-синтаз – ключових ензимів метаболізму NO дає інформативну оцінку про перебіг патологічних процесів в організму, зокрема і при автоімунних захворюваннях.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИПОВИХ КАРДІОМІОЦИТІВ НА 42 ДОБУ ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

©Т. І. Микулець

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ

Цукровий діабет веде до ранньої інвалідизації, оскільки є причиною розвитку діабетичної кардіоміопатії – захворювання серця, при якому виникає мобілізація структурних та енергетичних резервів міокарду з наступним порушенням його скоротливої функції.

Матеріалом для дослідження послужив міокард 10-ти білих щурів-самців лінії Вістар масою 150–180 г, які були поділені на контрольну і експериментальну групи. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (6 мг на 100 г маси тіла). Матеріал забирали на 42-у добу експерименту, рівень глюкози в крові становив 24,78±0,14 ммоль/л. Використали гістологічний і електронно-мікроскопічний методи дослідження.

На 42 добу розвитку експериментального ЦД виявлено порушення структури кардіоміоцитів різних відділів серця: зникнення зерен глікогену, поява крапель жиру, набряк ядер кардіоміоцитів. Контури каріолеми нерівні, з пальцеподібними випинами. На поверхні цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки зменшується кількість рибосом. У цей термін експерименту виявляється просвітлення саркоплазми типових кардіоміоцитів із вмістом дрібних вакуолей, зменшується електронно-мікроскопічна щільність матриксу мітохондрій, дезінтеграція і часткове руйнування їх крист. Зустрічаються частково зруйновані міофібрили. Капіляри переповнюються форменими елементами крові, а їх ендотеліоцити містять просвітлене ядро і цитоплазму, виявляються ознаки мікроклазматозу. Є ділянки з ознаками набряку інтерстиціальної тканини. Трапляються поодинокі кардіоміоцити з нерівними, нечіткими контурами. Деякі кардіоміоцити зменшені в розмірах, зморщені, містять гіпохромні ядра.

Таким чином, на 42 добу розвитку експериментального ЦД виявляються реактивні та деструктивні зміни окремих органел типових кардіоміоцитів та ендотеліоцитів капілярів.

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ТВАРИН

©Н. І. Мисула, Ю. І. Бондаренко

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

За даними літератури, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту супроводжуються змінами у слизовій оболонці порожнини рота. Зокрема, відмічається гіперемія, з'являються афтозні висипання, змінюється кислотність слини та мікробіологічний склад ротової порожнини. У патогенезі цих захворювань важливе значення має активація вільнорадикальних процесів, що супроводжується підвищенням рівня активних форм кисню в організмі. В основі патологічних порушень слизової оболонки порожнини рота лежить порушення цілісності біологічних мембран багатошарового плоского епітелію, що призводить до активації фосфоліпаз та оксигеназ. Утворення вільних радикалів, у свою чергу, активує процес пероксидації ліпідів та підсилює деструктивні зміни мембран у клітинах.

Для моделювання гастродуоденіту тваринам один раз в день протягом 7 днів парентерально вводили 10 % розчин етилового спирту за 5 хвилин до введення 1,25 % розчину соляної кислоти. Отримані нами дані свідчать, що рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові, слизовій оболонці шлунка та слизовій оболонці порожнини рота, зокрема малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів при моделюванні гастродуоденіту зріс у досліджуваних тканинах у середньому вдвічі порівняно із даними контрольної групи. У той час як активність системи антиоксидантного захисту, зокрема супероксиддисмутази, каталази та рівня відновленого глутатіону зменшилася у середньому у два рази.

Таким чином, зміни біохімічних показників оксидаційного стресу свідчать про патогенетичний взаємозв'язок у розвитку запальних явищ слизової оболонки порожнини рота та гастродуоденіту.

ДИНАМІКА ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ РАННЬОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПІСЛЯ СКЕЛЕТНОЇ, ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ

©І. А. Михайлюк, А. А. Гудима, Т. В. Дацко

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

Травматизм належить до актуальних проблем сьогодення. У його структурі останнім часом домінують поєднані ураження. Попри загальні механізми розвитку травматичної хвороби, специфіка уражень породжує певні особливості її протікання. Недостатньо вивченою залишається поєднана краніо-скелетна травма, в патогенезі якої вагому роль відіграють нейрогуморальні порушення.

Мета роботи: з'ясувати особливості мікроструктури печінки в динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби на тлі скелетної, черепно-мозкової травм та їх поєднання.

В експериментах на нелінійних білих щурах з дотриманням біоетичних правил моделювали скелетну травму (перелом обох стегон), черепно-мозкову (дозований удар по черепу) та їх поєднували. Тварин забивали через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду, що відповідало раннім проявам травматичної хвороби. Для дослідження брали шматочки печінки, з яких виготовляли мікропрепарати, які фарбували гематоксиліном і еозином.

При порівнянні мікроскопічної структури печінки через 1 добу експерименту виявлено появу розширених і повнокровних центральних вен, розширених синусоїдів, особливо центролобулярних, накопичення в них еритроцитів та макрофагів. В умовах поєднаної травми додатково виникало порушення балкової організації гепатоцитів середньої третини часточки, спостерігалися поодинокі дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів. Через 3 доби після нанесених травм порушення посилювалися, через 7 діб значно зросла частка дистрофічно-некротчних змін.

Виявлені порушення були більшими в умовах поєднаної скелетної та черепно-мозкової травм.

Отже, моделювання скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм супроводжується вираженими порушеннями структури печінки при світлооптичному дослідженні. Виявлені патологічні зміни посилюються до 7 доби й переважають у тварин із поєднаною краніо-скелетною травмою.

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ У ЩУРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ СТРЕСУ

©І. Р. Міц

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

Метою роботи було визначити вплив пре- і постнатального стресу і їх поєднання на зміни показників електрокардіограми у щурів обох статей.

За допомогою комп'ютерного комплексу «CardioLab-CE» реєстрували ЕКГ у щурів 3 місяців (44 самці і 48 самиць) у контролі, після пренатального, постнатального, комбінованого стресу.

У контролі у самців, порівняно з самицями, відмічено значно вищі показники частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного показника (СП), амплітуди зубців R і T, менші значення інтервалів R-R і P-Q, тривалість зубця P, відхилення сегменту ST відносно ізолінії.

Пренатальний стрес призводив у самців до зменшення ЧСС, тривалості комплексу QRS, СП, зубців S і T, зростання тривалості інтервалів R-R і P-Q, зубця P, відхилення сегменту ST. У самиць відмічено зменшення ЧСС, тривалості комплексу QRS, СП, зубців S і T, відхилення сегменту ST, зростання тривалості інтервалів R-R і P-Q, амплітуди зубців P і T. У самців, порівняно із самицями були вищі значення тривалості комплексу QRS, амплітуди зубця P, відхилення сегменту ST, менші тривалість інтервалу P-Q, амплітуда зубця S.

У самців, які зазнали постнатального стресу, спостерігалося зростання тривалості інтервалів R-R і P-Q, амплітуди зубця T, відхилення сегменту ST, зменшення тривалості зубця P. У самиць зростали тривалості комплексу QRS, інтервалу Q-T, СП, амплітуди зубців R і T, відхилення сегменту ST, зменшувалися тривалості зубця P, інтервалу P-Q. У самців, порівняно із самицями відмічено вищі значення ЧСС, амплітуда зубця T, менші значення інтервалу R-R, тривалість зубця P, комплексу QRS, інтервалу Q-T, СП, амплітуда зубця S, відхилення сегменту ST.

У самців, які перенесли обидва види стресу, було зростання тривалості зубця P, зменшення амплітуди зубців R, S, T, відхилення сегменту ST. У самиць відмічено зростання тривалості інтервалу Q-T, СП, зменшення тривалості інтервалу P-Q, відхилення сегменту ST. У самців, порівняно з самицями, переважали ЧСС, амплітуда зубця T, були меншими значення інтервалу R-R, відхилення сегменту ST.

Отримані дані вказують на те, що у молодих щурів, які перенесли стрес, виявляються порушення процесів деполяризації і реполяризації у міокарді, які залежать від статі і виду викликаного стресу.

ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ЕФЕКТ КЛІТИН МИШИНОЇ В-ЛІМФОМИ А20 НА СИНГЕННІ CD4+ Т-ЛІМФОЦИТИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ПУХЛИНИ МОЗКУ

©Р. М. Морєв[1,2], В. П. Шичкін[1]

*[1] Науково-дослідний центр імунології та біомедичних технологій
Відкритого міжнародного університету розвитку людини «Україна», Київ
[2] Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ*

В попередніх дослідженнях клітини мишиної В-лімфоми А20, генетично модифіковані для експресії рекомбінантного гемаглютиніну вірусу грипу (НА-антиген), були застосовані в якості моделі системного злоякісного онкологічного процесу разом із адоптивно перенесеними сингенними CD4+ Т-хелперами, специфічними до НА-антигену. У наших дослідженнях ми оцінювали імуномодулюючий ефект пухлини мозку на основі А20НА клітин на адоптивно перенесені сингенні НА-специфічні CD4+ Т-лімфоцити, трансплантовані в хвостову вену мишей через 5 діб після внутрішньочерепної інокуляції А20НА клітин. Динаміку зміни функціонального стану і кількості НА-специфічних Т-лімфоцитів в лімфоїдних органах у процесі формування пухлини у головному мозку оцінювали за допомогою проточної цитофлуориметрії, проліферативного та імуноферментного аналізу. Для оцінки росту А20НА клітин у головному мозку та можливості їх метастазування до периферійних органів використовували методи полімеразно-ланцюгової реакції із зворотною транскриптазою, гістологічного та імуногістологічного фарбування лімфоїдних тканин. Як показали дослідження, НА-специфічні CD4+ Т-лімфоцити були активовані вже на 2 день після адоптивного перенесення. На 16 добу після адоптивного перенесення більша частина життєздатних клітин набула стану НА-специфічної анергії. Крім НА-специфічної анергії, симптоми системної імуносупресії спостерігалися у мишей з масивними пухлинами головного мозку на пізніх стадіях росту пухлин (20–24 діб після інокуляції). Однак частина НА-специфічних CD4+ Т-клітин зберігала функціональну активність навіть на пізній стадії росту пухлини (1–2 доби до загибелі тварин). Функціонально активні НА-специфічні CD4+ Т-клітини були виявлені також в головному мозку мишей-носіїв пухлини. Наші дані підтверджують сучасні уявлення про одночасний вплив як специфічних, так і неспецифічних механізмів на розвиток імуносупресії у хворих на рак. Ймовірний механізм неспецифічної імуносупресії в досліджуваній моделі може бути пов'язаний із ефектами токсичних метаболітів пухлини, в тому числі стрес-реакцією викликаною ними. Використана модель лімфоми головного мозку може бути перспективною для подальших досліджень механізмів пухлинної імуносупресії.

ВМІСТ ЦИСТЕЇНУ В ОРГАНАХ ПРИ ГІПЕР- І ГІПОТИРЕОЇДИЗМІ

©В. М. Нечипорук[1], М. М. Корда[2]

*[1]Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця
[2]ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

В останні роки зріс інтерес наукової спільноти до обміну сірковмісних амінокислот (цистеїну, гомоцистеїну, метіоніну), порушення метаболізму яких є істотним чинником серцево-судиних захворювань, уражень нервової системи та ряду інших патологічних станів.

Метою даної роботи було дослідити вплив гормонів щитоподібної залози на вміст цистеїну в печінці, нирках, серці і мозку експериментальних тварин.

Для моделювання гіпер- і гіпотиреоїдизму щурам щоденно ентерально вводили розчин L-тироксину (200 мкг/добу на 1 кг маси) або мерказолілу (10 мг/добу на 1 кг маси) протягом 21 доби. В гомогенатах печінки, нирок, серця і мозку визначали рівень цистеїну.

Як на 14-у,так і на 21-у добу після введення L-тироксину рівень цистеїну мав тенденцію до зниження в усіх органах, проте зміни у більшості випадків були статистично недостовірними. При застосуванні мерказолілу протягом 14-и діб вміст цистеїну підвищувався порівняно з інтактними тваринами на 29, 35, 36 і 34 % відповідно в печінці, нирках, серці і мозку. На 21-у добу від початку моделювання гіпотиреозу вміст цистеїну в органах збільшувався ще більше і становив 145, 152, 158 і 149 % від контрольного рівня відповідно в печінці, нирках, серці і мозку.

Відомо, що цистеїн утворюється в клітинах з гомоцистеїну в реакціях транссульфування, а використовуватися може, залежно від потреб клітини, на синтез білка, глутатіону, у цистеїнсульфінатному шляху з утворенням кінцевого метаболіту – сульфатаніону, у десульфуразному шляху з утвореням гідроген сульфіду. На сьогодні невідомо, які конкретно з наведених вище біохімічних шляхів метаболізму цистеїну порушуються при патології щитоподібної залози і дане питання потребує подальшого дослідження.

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА КЛІТИННИЙ СКЛАД ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ

©О. В. Ніколаєва, С. В. Татарко, Н. А. Шутова, І. О. Сулхдост, Д. С. Дакалов

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Відомо, що причиною виникнення захворювань людини у 70 % випадках є вплив патогенних екзогенних чинників в тому числі – електромагнітного випромінювання (ЕМВ) діапазону 890–915 МГц, який використовується у сотовому зв'язку.

Ціль – вивчити зміни клітинного складу периферичної крові нелінійних щурів при дії ЕМВ діапазону 890–915 МГц.

Дослідження проведено на 3-х та 5-місячних нелінійних білих щурах. Випромінювання діапазоном 890–915 МГц моделювали за допомогою апарата «ЕМІБІО» (Україна).

Встановлено, що через 45 діб після 90-хвилинного щоденного впливу ЕМВ на організм щурів спостерігалось незначне підвищення кількості еритроцитів на 23 % ($p \leq 0,05$) та лейкоцитів на 43 % ($p \leq 0,05$). При дослідженні лейкоцитарної формули з'ясовано, що кількість нейтрофілів (палочко- та сегментоядерних) та лімфоцитів була більша за норму в 1,2 рази, еозинофілів – майже в 1,6 рази; кількість моноцитів також мала тенденцію до збільшення. Отримані результати дають можливість припустити, що ЕМВ має стимулюючий вплив на активність процесів гемопоезу у щурів обох груп. Однак більш виразна динаміка зміни показників крові протягом експерименту у 3-х місячних щурів може свідчити про більшу вразливість гемопоетичної тканини до ЕМВ діапазоном 890–915 МГц у тварин молодшого віку.

СПІВВІДНОШЕННЯ РІВНЯ ТРИВОЖНОСТІ ТА СТУПЕНЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ В ДІТЕЙ СЕРЕДНЬОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

©Б. О. Паласюк

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

Важливим фактором виникнення психосоматичної патології є високий рівень тривожності. При цьому навчання в школі може розглядатися як хронічний ментальний стресс, що є одним із факторів ризику розвитку найпоширеніших неінфекційних захворювань. В умовах стрес-синдрому, який мобілізує складні нейрогуморальні механізми, тканини пародонта дуже мобільно втягуються в структуру системних реакцій організму. Проте вплив рівня тривожності у дітей на розвиток хронічного катарального гінгівіту вивчений недостатньо.

Метою даного дослідження стало вивчення рівня тривожності дітей середнього шкільного віку при різних ступенях розвитку хронічного катарального гінгівіту.

Матеріали і методи. Нами було проведене обстеження дітей середнього (11–12 р.) шкільного віку. За стоматологічним статусом оцінювали ступінь хронічного катарального гінгівіту (ХКГ). Для вивчення рівня характеру тривожності використовували шкалу шкільної тривожності Філіпса.

При проведенні досліджень було встановлено, що у дітей 11–12 р. при відсутності хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) у 83,7 % випадків відмічається низький рівень тривожності, у 16,7 % – підвищений. Висока тривожність у дітей без явищ гінгівіту не спостерігалася.

У 62,5 % дітей з легким ступенем ХКГ відмічався низький рівень тривожності, а у 37,5 % – підвищений. У всіх дітей з ХКГ середнього ступеня виявлено високий рівень тривожності.

При підвищеній тривожності у дітей у 2,2 раза частіше виявляється гінгівіт, ніж його відсутність. При високій тривожності у 100 % випадків спостерігався ХКГ середнього ступеня.

Таким чином при зростанні тривожності спостерігається прогресування змін у м'яких тканинах пародонта у дітей середнього шкільного віку. Це свідчить про вплив психоемоційного стану дитини на розвиток і прогресування змін пародонта у дитячому віці.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ТЯЖКОЇ ТА КОМБІНОВАНОЇ ТРАВМИ

©Б. О. Перевізник

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

Проблематика патогенезу політравми є актуальною, адже у сучасних умовах зростає частота даної патології. Інтоксикація індукує функціональні зміни, що є передумовою розвитку супутніх ускладнень. Клітинний метаболізм при множинній травмі проявляється надмірною концентрацією гліколітичних ферментів, активацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та утворенням вільних радикалів (ВР). Дослідження ролі ПОЛ при політравмі є важливою і потребує обґрунтування.

Мета дослідження – визначити патогенетичні особливості перебігу ПОЛ при тяжкій травмі.

В експерименті використано 64 білих щурів масою 180–200 г, розподілених на 4 групи. У I групі в асептичних умовах під тіопенталовим наркозом моделювали тяжку травму, у II – додатково на депільованій поверхні спини викроювали шкірний клапоть площею 10 % поверхні шкіри, у III – моделювали опік III ступеня за методикою, відповідно до якої в умовах наркозу до депільованої поверхні спини прикладали мідну пластинку площею 28 см^2 на 10 хв, попередньо занурену у киплячу воду. IV групу склали інтактні тварини. Декапітацію проводили під тіопенталовим наркозом на 1, 3 та 7 доби експерименту. Про активність ПОЛ судили за вмістом ТБК-активних продуктів, гідроперекисів ліпідів у гептан-ізопропаноловій фазі з максимумом поглинання при 254 та 280 нм.

За умов політравми відбувається утворення ВР, що підтверджується підвищенням вмісту ТБК-активних продуктів. Найвиразніші зміни фіксувалися у тварин з опіком III А ст. На 1 добу експерименту вміст гідроперекисів ліпідів і ТБК-активних продуктів у плазмі крові тварин перевищував рівень інтактних у 2–2,5 рази. На 3 та 7 доби спостерігалося незначне зниження їх вмісту.

Таким чином, політравма негативно впливає на функціональний стан організму внаслідок активації ПОЛ. Додаткові травми механічного та термічного ґенезу сприяють інтенсифікації процесів утворення ВР.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЛЕГЕНЯХ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ НА ТЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

©В. Б. Пиндус

Львівський медичний інститут, м. Львів

На даний час залишається не до кінця вивченим вплив процесів перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) у механізмах формування експериментального алергічного альвеоліту (ЕАА) поєднаного з адреналіновим пошкодженням міокарда (АПМ). Також не повністю встановлений вплив тіотриазоліну на рівень продуктів прооксидантної системи в легенях при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда.

Тому метою нашого дослідження було з'ясувати порушення процесів ліпопероксидації в легенях при ЕАА та АПМ та встановити дію антиоксиданта тіотриазоліну.

Для проведення експерименту нами використано 42 морські свинки-самці, які було розділено на 6 груп по 7 тварин в кожній. Першу (контрольну) групу становили інтактні тварини. Друга, третя, четверта і п'ята групи – тварини з ЕАА та АПМ відповідно на першу, сьому, чотирнадцяту і двадцять четверту доби експерименту. У шосту групу увійшли тварини з ЕАА та АПМ із застосуванням тіотриазоліну, який вводили внутрішньом'язово один раз на добу в розрахунку 100 мг на 1 кг маси впродовж 10 днів (з 14 по 24 доби).

Експериментальний алергічний альвеоліт (ЕАА) відтворювали за методом О. О. Орєхова, Ю. А. Кирилова, адреналінове пошкодження міокарду (АПМ) – за методом О. О. Маркової. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Г. Гаврилова, М.І.Мишкорудної, малоновий діальдегід (МДА) – за методом Е. Н. Коробейнікова.

Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента "t". Зміни вважали достовірними при $P \leq 0,05$.

Дані експериментальних досліджень показали, що на 1, 7, 14 і 24 доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту при АПМ відбувається поступове зростання вмісту малонового діальдегіду в легенях відповідно на 75,1 %, 88,7 %, 98,2 % і 134,2 % проти контрольної групи. Аналіз іншого показника ПОЛ – дієнових кон'югатів, встановив аналогічний напрям змін. Зокрема, виявлено підвищення концентрації ДК в легенях на 51,3 %, 73,9 %, 109,1 % і 118,6 % проти групи інтактних тварин відповідно на 1-у, 7-у, 14-у і 24-у доби експерименту.

Застосування тіотриазоліну впродовж 10 днів призводило до зниження вмісту МДА на 40,6 % і ДК на 43,2 % проти групи морських свинок ЕАА та АПМ без використання цього препарату.

Таким чином, одержані нами результати вказують на те, що при формуванні експериментального алергічного альвеоліту на фоні адреналінового пошкодження міокарда вібувається активація перекисного окислення ліпідів і поступове накопичення їх продуктів в легенях морських свинок, а антиоксидант тіотриазолін має коригувальний вплив на рівень утворення продуктів вільнорадикального окислення (ДК і МДА).

СИСТЕМНІ ЗМІНИ ПРОТЕО- ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРФУЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

©М. А. Повар

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Важливими критеріями оцінки реакції організму на розвиток цукрового діабету (ЦД) та ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку є зміна протео- та фібринолітичной активності. Стан тканинного протеолізу й фібринолізу при ускладненні ЦД ішемією-реперфузією головного мозку вивчено в тканинах мозку, нирок, міокарда, печінки, слинних залоз, однак системна реакція цих показників на таке поєднане втручання недосліджена.

ЦД відтворювали внутрішньочеревним уведенням білим самцям щурів віком два міс. стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг / кг маси). Через чотири місяці у частини тварин моделювали двобічну каротидну ішемію-реперфузію шляхом кліпсування обох загальних сонних артерій протягом 20 хв. Для вивчення ранніх наслідків ішемії-реперфузії частину тварин виводили з експерименту через одну годину від початку реперфузії, а відстрочених – на 12 добу. Тканинну протео- та фібринолітичну активність досліджували із використанням реактивів Simko Ltd, Україна. Цифрові дані опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США).

Встановлено, що в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді фіюринолітична активність плазми крові достовірних змін не зазнавала, проте суттєво зріс лізис низько-, високомолекулярних білків та колагену. На 12-ту добу спостереження зміни протеолітичної активності дещо зменшувалися, однак з'являлися зниження показників плазмового фібринолізу.

ЦД достовірно підвищив ферментативну, неферментативну та сумарну фібринолітичну і всі досліджені види протеолітичної активності, а вплив ішемії-реперфузії головного мозку у тварин із ЦД в обидва періоди спостереження був обмежений лише зниженням лізису колагену.

Висновок. Цукровий діабет обмежує реакцію протео- та фібринолітичної активності на ішемічно-реперфузійне ушкодження головного мозку порівняно з такою у тварин без наявності даної патології.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ СИРОВАТКИ КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

©Н. Я. Потіха, В. Є. Пелих, Р. С. Усинський

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

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) належить до розповсюджених первинних уражень міокарда і характеризується розширенням порожнин серця, порушенням його систолічної функції з розвитком хронічної серцевої недостатності. На даний час механізми розвитку та прогресування ДКМП вивчені недостатньо, зокрема, нез'ясованою залишається роль прозапальних і протизапальних цитокінів у процесі формування міокардіальної дисфункції при даній патології.

Мета дослідження: дослідити закономірності змін показників цитокінового статусу сироватки крові білих щурів у динаміці розвитку ДКМП. Цитокіновий профіль у сироватці крові визначали за концентрацією інтерлейкіну-1β (IL-1β), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) і фактора некрозу пухлин-α (TNF-α) методом ІФА.

Експерименти проведено на 19 нелінійних білих щурах масою 0,15–0,20 кг. ДКМП моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення тваринам доксорубіцину у кардіотоксичній дозі 5,0 мг/кг маси тіла тварини один раз на 7 днів упродовж чотирьох тижнів. Важливими механізмами пошкоджуючої дії препарату на кардіоміоцити є гальмування синтезу нуклеїнових кислот, утворення активних форм кисню, деструкція мембран клітин, розлади клітинного та мітохондріального кальцієвого гомеостазу, розвиток некрозу та апоптозу клітин міокарду. Це призводить до пригнічення енергетичного метаболізму кардіоміоцитів і розвитку енергодефіциту міокарда.

Встановлено, що у тварин з ДКМП на 28-му добу експерименту вірогідно зростала концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові (IL-1β, IL-6, TNF-α) при відносно незмінному рівні протизапального цитокіну IL-10. Так, рівень IL-1β у сироватці крові тварин контрольної групи становив 1,25±0,32 пг/мл, у щурів з ДКМП на 28-му добу експерименту він зріс на 68,79 % ($p<0,05$) і становив 2,11±0,23 пг/мл. Концентрація IL-6 у сироватці крові тварин контрольної групи складала 8,76±0,5 пг/мл, у щурів з ДКМП на 28-му добу експерименту вона виявилася вищою на 13,92 % ($p<0,05$) і становила 9,98±0,17 пг/мл. Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо динаміки концентрації TNF-α у сироватці крові щурів з ДКМП на 28-му добу експерименту: вона збільшилася на 68,99 % ($p<0,002$), порівняно із контрольною величиною, і становила 2,18±0,17 пг/мл.

Що стосується змін концентрації протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові білих щурів з ДКМП, то на 28-му добу експерименту вона вірогідно не змінювалася, порівняно із рівнем контрольної групи.

Отже, при експериментальній ДКМП має місце надлишкова експресія прозапальних цитокінів при незміненому рівні протизапального, що сприяє активації колагеноутворення, апоптозу, формуванню міокардіальної дисфункції, прогресуванню м'язової дистрофії та ремоделюванню серця.

Разом з тим слід відмітити, що патогенетичні аспекти ролі цитокінів при ДКМП залишаються до кінця не вивченими. Тому існує необхідність подальшого дослідження в даному напрямку, що дозволить підвищити ефективність діагностики та якість лікування даної патології.

ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В ЗОНІ ЙОДОДЕФІЦИТУ

©І. Б. Припхан

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

Мета дослідження: встановити особливості змін показників імунологічного статусу пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження та субклінічним гіпотиреозом, які проживають в зоні йодного дефіциту.

Методи дослідження: загальне клінічне обстеження, лабораторно-інструментальні методи дослідження (визначення субпопуляцій лімфоцитів у крові людини за допомогою еритроцитарного діагностикуму "Анти-CD_8", визначення рівня імуноглобулінів за допомогою ІФА, оцінка рівня ТТГ, T_4, проведення йодурії за допомогою набору "Йодтест", електрокардіографія).

Результати: Обстежено 43 пацієнти зі стабільною стенокардією. Контрольна група становила 20 здорових осіб такого ж віку та статі. Усіх пацієнтів розподілено на 2 групи. До першої групи увійшло 20 хворих із стабільною стенокардією без дисфункції щитоподібної залози, до другої – 23 пацієнтів із стабільною стенокардією та субклінічним гіпотиреозом. У хворих обох груп відмічено достовірне зниження клітинної ланки імунітету, але значно більш виражене у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом. Одночасно, у пацієнтів 2 групи відмічено значиме зменшення CD_3 клітин на 22,2 % порівняно з показником контрольної групи та зниження на 7,8 % порівняно з даними 1 групи. Окрім того, спостерігалось достовірне зменшення кількості CD_4 клітин у хворих 1 та 2 груп порівняно із значеннями контролю відповідно на 17,4 % ($p<0,01$) та 27,2 % ($p<0,01$). Рівень CD_8 клітин у хворих 2 групи був значимо меншим (на 48,6 %) порівняно з контролем та нижчим (на 27,3 %) порівняно з показниками 1 групи. Імунорегуляторний індекс у хворих 2 групи зростав на 64,7 % ($p<0,01$) порівняно з контролем та був вищим на 27,3 % ($p<0,05$) порівняно з показниками 1 групи. У всіх обстежених хворих відмічалось зростання активності гуморальної ланки імунітету. Так, у хворих 2 групи рівень Ig A достовірно зростав у 2,5 рази порівняно із показником контрольної групи та був на 7,0 % ($p<0,05$) більшим порівняно із даними 1 групи. Показник Ig M у пацієнтів 2 групи був у 1,5 рази ($p<0,01$) вищим порівняно з контрольним значенням та на 17,3 % більшим від пацієнтів з еутиреозом. Окрім того, відмічалось зростання концентрації ЦІК у хворих обох груп. Так, у пацієнтів з гіпотиреозом даний показник був у 4 рази вищим в порівнянні з контролем. Відмітимо також, що рівень ЦІК у хворих цієї групи був достовірно вищим (на 6,9 %) в порівнянні з пацієнтами 1 групи.

Висновки: 1. Зміни імунологічного статусу в хворих із стабільною стенокардією в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом характеризуються більш вираженим розвитком ознак пригнічення клітинної ланки імунітету та зростанням активності його гуморальної частини в порівнянні з пацієнтами з еутиреозом. 2. Імунний дисбаланс у хворих із стабільною стенокардією в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом проявлявся дисбалансом субпопуляцій Т-лімфоцитів, зростанням імунорегуляторного індексу за рахунок вираженого зниження рівня CD_8 клітин і підвищенням рівня Ig A, M та концентрації ЦІК.

ВПЛИВ БІСОПРОЛОЛУ, АМЛОДИПІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОЛІЗУ ТА ОСМОТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

©А. М. Пузиренко, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман

Національний медичний університет, м. Київ

Лікування артеріальної гіпертензії одна з найбільш актуальних проблем серед соматичної патології як в Україні, так і у світі. Її поширеність постійно зростає. При вивченні даної патології, слід акцентувати увагу не тільки на факті підвищення артеріального тиску, а й на порушенні структурно-функціонального стану клітинних мембран. Тому постає досить актуальним питання щодо дослідження мембранопротективних властивостей антигіпертензивних препаратів.

Мета: порівняльне вивчення дії амлодипіну, бісопрололу та їх комбінації на показники цитолізу та осмотичну резистентність еритроцитів (ОРЕ).

Результати. У щурів із САГ наявні значні зміни з боку ОРЕ та підвищуються в крові рівні маркерів цитолізу (АСТ, АЛТ, ЛЩ).

При застосуванні амлодипіну ОРЕ підвищується у всіх досліджуваних розчинах NaCl. Аналогічна картина спостерігається і при застосуванні бісопрололу, хоча дещо менш виражена. При комбінованій терапії амлодипіном та бісопрололом, ОРЕ вірогідно не змінювалась в порівнянні з монотерапією амлодипіном.

Амлодипін та бісопролол відновлювали до нормальних величин рівень АСТ, АЛТ, ЛЩ.

Висновки. Проведені дослідження дії бісопрололу, амлодипіну та їх комбінації на ОРЕ та маркери цитолізу, дозволяють стверджувати наявність у цих препаратів мембранопротекторних властивостей.

ГІПОСЕНСИБІЛІЗУЮЧА ДІЯ КРІОКСЕНОДЕРМИ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЯХ НЕГАЙНОГО І СПОВІЛЬНЕНОГО ТИПІВ

©Ю. С. П'ятницький[1], Л. В. Яковлєва[2], Ю. І. Бондаренко[3]

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця[1],
Національний фармацевтичний університет[2],
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»[3]

Серед існуючих сучасних лікувальних заходів атопічного дерматиту привертає увагу алерген-специфічна імунотерапія, різновидом якої є пероральна імунотерапія. В основі її лежать механізми імунологічної толерантності, тобто стан активної імунологічної ареактивності до антигену, з яким організм контактував раніше. Формування оральної імунної толерантності пояснюється сумісною супресією як клітинного, так і гуморального імунітету, яка відбувається при контакті певного антигену, або гомологічного йому за структурою, з імунною системою, асоційованою зі шлунком та кишечником (GALT). Можна вважати, що метод пероральної імунотерапії є патогенетично обґрунтованим для лікування алергічних дерматитів. З цієї точки зору для терапії атопічного дерматиту перспективним є застосування субстрату з кріоконсервованої шкіри свині. У даному випадку кріксенодерма є джерелом антигенів, гомологічних до власних антигенів шкіри хворого на атопічний дерматит – клітинних елементів шкіри свині (еластинових, ретикулярних, колагенових волокон сполучної тканини дерми). На моделі активної шкірної анафілаксії у морських свинок встановлено виразну антиалергічну дію кріоксенодерми. Профілактичне введення субстрату зменшувало рівень еозинофілів у крові, пригнічувало утворення Ig E та помірно стимулювало фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів, що зменшувало виразність сенсибілізації тварин та клінічні прояви алергічної реакції негайного типу, сприяло відновленню балансу між клітинними та гуморальними реакціями, результатом чого є пригнічення реакції ГСТ у щурів, викликаної нашкірною сенсибілізацією 2,4-ДНХБ. За виразністю антиалергічної дії субстрат не поступався препарату порівняння «Лоратадину» та «Кетотіфену».

ЕКГ-ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДОКСОРУБІЦИНУ В МОДЕЛЮВАННІ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

©О. Г. Родинський, Ю. В. Козлова, Н. С. Якубенко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ

Доксорубіцин – добре відомий препарат для хіміотерапії з кардіотоксичним ефектом. Кардіотоксичність обумовлена утворенням вільних радикалів, активацією перикисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до змін в лізосомах, сарколемі, мітохондріях та саркоплазматичному ретикулумі. Ці зміни призводять до порушення обміну кальцію, активації гідролітичних ферментів та редукції утворення енергетичних продуктів.

З метою моделювання міокардіальної дисфункції (МД) щурам експериментальної групи упродовж 4-х тижнів щонеділі однократно внутрішньоочеревинно вводили доксорубіцин в дозі 5,0 мг/кг. Для верифікації МД усім дослідним щурам на 1-шу добу після відтворення доксорубіцинової моделі проводили ЕКГ-дослідження. Під тіопенталовим наркозом щурам контрольної та експериментальної груп проводили реєстрацію ЕКГ в другому стандартному відведенні. ЕКГ реєстрували на електрокардіографі за допомогою голкових електродів, що були введені в кінцівки щура. За допомогою комп'ютерної програми «Кардіолаб-2000» визначали: ЧСС (уд/хв), амплітуду зубців ЕКГ (P, R, S, T / мВ) та часові інтервали (сегменти PQ та QT /мс). Показники ЕКГ опитної групи тварин мали достовірні зміни у відповідні терміни спостереження в порівнянні із контрольною групою. У всіх щурів були зареєстровані: брадикардія, депресія сегменту ST, а також збільшення інтервалів ST та QT у порівнянні із ЕКГ щурів інтактної групи.

Таким чином, можна говорити про достатню ефективність доксорубіцину в моделюванні МД.

БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ МОТОНЕЙРОНІВ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

©О. Г. Родинський, О. С. Трушенко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

Зі зростанням чисельності хворих на цукровий діабет, які мають його тяжкий перебіг, зростає і чисельність його ускладнень. Стан периферичної нервової системи впливає не тільки на сенсорну функцію, але, на пізніх етапах, і на рухову також. Оскільки гіперглікемія вважається основним фактором, який викликає розвиток невропатії при цукровому діабеті, то перед нами було поставлено завдання дослідити функціонування мотонейронів спинного мозку у тварин зі значно підвищеним рівнем глюкози крові – вищим за 15 ммоль.

Гіперглікемію моделювали шляхом одноразового введення алоксану моногідрату у дозі 170 мг/кг маси тіла щура. На 30-ту добу тварин брали у гострий експеримент з дослідження моносинаптичних розрядів вентрального корінця спинного мозку (МР ВК). Під тіопенталовим наркозом проводили ламінетомію та перерізку спинного мозку, подразнюючі електроди накладали на дорсальний корінець, відведення проводили від вентрального корінця. Аналізували поріг виникнення МР ВК та їх хронаксію.

При аналізі порогу виникнення МР ВК виявлено, що у інтактних тварин він складав 18,25±2,88 мВ, тоді як у тварин з гіперглікемією даний показник збільшувався вдвічі (37,0±5,7 мВ, $p<0,01$).

Хронаксія тварин інтактної групи становила 93,33±4,18 мкс, у тварин з гіперглікемією даний показник змінювався незначно та складав 95,36±5,13 мкс ($p>0,05$).

Виявлене підвищення порогу виникнення МР ВК може бути наслідком зниження збудливості через порушення стану клітинних мембран або синаптичної передачі у мотонейронах спинного мозку внаслідок оксидативного стресу, а також може лежати в основі моторного дефіциту на більш пізніх термінах захворювання.

ЧАСТОТА АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ENPPI ЗА ПОЛІМОРФІЗМОМ K121Q У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

©І. О. Розумменко, Д. А. Прасол, В. Ю. Гарбузова

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Актуальність. Ектонуклеотид пірофосфатаза/фосфодіестераза 1 (ENPPI) – фермент, який генерує фізіологічний інгібітор відкладання кристалів гідроксиапатиту – неорганічний пірофосфат (PPi), таким чином регулюючи кальцифікацію м'яких тканин і мінералізацію кісток, проявляючи антикальциногенну властивість. Описано близько 2 тисяч однонуклеотидних поліморфізмів гена ENPPI людини. Найбільш вивченим є поліморфізм 4-го екзону. Досліджувався його зв'язок з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, остеоартритом, гіпофосфатемічним рахітом. Вплив цього однонуклеотидного поліморфізму на розвиток гострого коронарного синдрому в осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском у слов'янських популяціях не вивчався.

Мета. Вивчити частоту алельних варіантів гена ENPPI у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) з нормальним і підвищеним артеріальним тиском (АТ).

Матеріали і методи. Використано венозну кров 118 хворих з ГКС і 110 здорових пацієнтів. Визначення K121Q поліморфізму гена ENPPI проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Після цього ампліфікати розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою трансілюмінатора ("Біоком"). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17.

Обговорення результатів. У носіїв мінорного алелю (K/Q і Q/Q) контрольної групи АТ пул. достовірно вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (K/K). Так, у практично здорових індивідуумів з генотипом K/K величина АТ пул. становила 43,4±0,8 мм рт. ст., а з K/Q і Q/Q – 47,2±1,6 мм рт.ст. (P=0,024). У хворих із ГКС з генотипом K/K значення АТ сист. (140,0±1,9 мм рт. ст.), АТ діаст. (80,4±0,8 мм рт. ст.), АТ пул. (50,9±1,1 мм рт. ст.) і АТ сер. (106,1±1,3 мм рт. ст.) достовірно вищі, ніж у контрольної групи (P<0,0001). У пацієнтів із ГКС, що були носіями мінорного алелю (K/Q і Q/Q) величини всіх видів тисків, крім пульсового, були також достовірно вищі, ніж у практично здорових осіб. Що стосується величини АТ пул. у осіб з генотипами K/Q і Q/Q, вона достовірно не відрізнялась у контрольній групі та хворих із ГКС. Так, АТ пул. у пацієнтів із ГКС дорівнював 52,1±2,2 мм рт. ст., а у практично здорових – 47,2±1,6 мм рт. ст. (P=0,1032).

Висновки. У практично здорових осіб із генотипами K/Q і Q/Q показник АТ пул. достовірно вищий, ніж у осіб з генотипом K/K (P=0,024). У хворих із ГКС з генотипом K/K показники АТ сист. (P<0,0001), АТ діаст. (P<0,0001) і АТ сер. (P<0,0001) достовірно вищі, ніж у контрольної групи. У носіїв мінорного алелю хворих із ГКС значення АТ сист. (P=0,0007), АТ діаст. (P<0,0001) і АТ сер. (P<0,0001) були також достовірно вищими, ніж у здорових індивідуумів. Пацієнти із ГКС з генотипом K/K мали вищий АТ пул., ніж пацієнти контрольної групи (P<0,0001).

ВИВЧЕННЯ 1G/2G-1607 ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ММР-1 У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

©І. М. Савченко, О. В. Атаман

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Актуальність. Патогенез швидкого і багатовузлового росту лейоміоми матки (ЛМ) є мультифакторним і вивчений недостатньо. У зв'язку з цим актуальним є пошук нових біологічних маркерів для раннього прогнозу ЛМ та її ускладнень. Вагому роль в патогенезі ЛМ відіграє гормональний дизбаланс. Внаслідок того, що гормональні зрушення мало інформативні для прогнозування подальшого перебігу захворювання, а гормональна корекція часто не дає бажаного ефекту, необхідний пошук інших механізмів виникнення ускладнених форм цієї пухлини. Зокрема, доречним є дослідження регуляції процесів ремоделювання сполучної тканини – ключового фактора прогресії пухлин. Ремоделювання і розпад колагенового матриксу тканин здійснюється при активній участі матриксної металопротеїнази-1 (ММР-1). ММР-1 виконує провідну роль у процесах неоангіогенеза, зокрема, при розвитку ЛМ. Різні генні варіанти ММР-1 можуть розрізнятися за рівнями продукції білків-ферментів. Ген ММР-1 (колагенази) у людини локалізований на довгому плечі 11 хромосоми (11q 22.3), має Mr 42кДа і складається з 10 екзонів, що розділені 9 інтронами. У гені закодовано 223 амінокислотні залишки зрілого білка. На сьогодні описано понад 350 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів у гені ММР-1 людини. Відомо, що основний поліморфізм гену ММР-1 знаходиться в ділянці промотора та являє собою наявність чи відсутність одного додаткового нуклеотиду гуаніна в позиції -1607 мРНК. Наявність 2G забезпечує додатковий сайт (5'-GGA-'3) для транскрипційного фактора Est та веде до посилення продукції про-ММР-1, яка надалі, активуючись певними протеазами, стає функціонально активною, здатною забезпечувати деградацію колагенів I, II і III типів.

Мета. Вивчити частоту алельних варіантів гена ММР-1 за 1G/2G-1607 поліморфізмом у жінок з лейоміомою матки.

Матеріали і методи. У роботі використано венозну кров 108 жінок хворих на лейоміому матки і 84 жінок без цієї пухлини. Визначення 1G/2G-1607 поліморфізму гена ММР-1 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Ампліфікати одержаного фрагменту гена ММР-1 після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 14ОV) проводили протягом 35 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою трансілюмінатора («Біоком»). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17.

Обговорення результатів. Розподіл пацієнтів за 1G/2G-1607 поліморфізмом відрізняється у хворих на лейоміому матки і в контролі. У жінок з лейоміомою співвідношення 1G/1G, 1G/2G і 2G/2G генотипів становило 8,3 %, 47,2 %, 44,5 %, а у пацієнток контрольної групи 17,8 %, 52,4 %, 29,8 % відповідно (P=0,042). За даними методу логістичної регресії ризик розвитку ЛМ у жінок з генотипом 2G/2G був вищим, якщо порівняти з носіями генотипу 1G/1G.

Висновки. Результати виконаних нами досліджень показали, що існує зв'язок між поліморфізмом 1G/2G-1607 гена ММР-1 і розвитком лейоміоми матки. Так, ризик розвитку ЛМ у жінок з генотипом 2G/2G був вищим, якщо порівняти з носіями генотипу 1G/1G.

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У КРОЛІВ З ХІМІЧНИМ ОПІКОМ РОГІВКИ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

©З. Л. Савчук

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

Частота опіків очей, за даними різних авторів, складає від 6,1 до 38,4 % від усіх видів травм органа зору. За даними Левтюха В. І. з співавт. в Україні опіки очей складають 17,9 % від усіх видів ушкоджень органу зору. Оскільки травму отримують переважно працездатні особи, на сьогодні це є важливою медико-соціальною проблемою.

На перебіг опікової травми впливають чисельні фактори, які сприяють зниженню реактивності організму і призводять до розвитку вторинної імунної недостатності. Вирішальне значення в сучасній концепції опікової травми ока відводиться стану імунної системи і неспецифічної резистентності тканин ока до бактерійної інвазії. Значний вплив на імунну відповідь здійснює ендокринна система, що входить в комплекс нейроендокринної регуляції організму. Зважаючи на це, ми вирішили дослідити стан клітинної ланки імунної системи у кролів з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу.

Досліди проведені на статевозрілих кролях масою тіла 2,5–3 кг. Гіпотиреоз моделювали шляхом внутрішньо шлункового уведення через металевий зонд мерказолілу (Здоров'я, Україна) у дозі 10 мг/кг у 2 %-му розчині крохмалю протягом 60-ти днів. Моделлю пошкодження рогівки слугувала опікова травма, яку викликали шляхом аплікації на рогівку експериментальних тварин фільтрувального паперу діаметром 5 мм, змоченого у 1 N розчині натрій гідроксиду (NaOH) протягом 30 секунд. Маніпуляції проводили під місцевою епібульбарною анестезією 0,5 % розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну.

Стан клітинного імунітету досліджували методом, що базується на взаємодії моноклональних антитіл (МКАт), мічених флюоресцентою міткою, з поверхневими антигенами лімфоцитів [Bunders 2005]. Зразки аналізували на проточному цитофлюориметрі Epics-XL виробництва Beckman Coulter (США).

Аналіз показників клітинного імунітету вказує на суттєві відмінності між досліджуваними групами тварин. У тварин з гіпотиреозом показник CD-4 лімфоцитів був на 21 % нижчим, ніж у здорових тварин. Дещо менше зниження нами відмічено стосовно CD-8 лімфоцитів – на 12 % від норми, що призвело до зниження імунорегуляторного індекса з (1,51±0,04) до (1,35±0,05). Моделювання хімічного опіку рогівки супроводжувалося різнонаправленими змінами показників клітинного імунітету. Зокрема, на 1-шу добу у еутиреоїдних тварин показник CD-4 склав 126 % від рівня здорових, а CD-8 – 110 %, що спричинилося до зростання імунорегуляторного індекса в 1,15 раза. Достовірні зміни ми відмітили і на 7-му добу – CD-4 склав 132 % від норми, CD-8 – 106 %. Такі зміни виражалися у ще більшому зростанні співвідношення CD-4/CD-8, яке становило (1,89±0,04). На 14-у добу ми відмітили деяке зниження показника CD-4 (122 % від норми), на тлі зростання CD-8 (112 %). Це спричинилося до зниження імунорегуляторного індекса до 1,64. До 21-ї доби нами зафіксовано фактично нормалізацію досліджуваних показників, а також співвідношення CD-4/CD-8.

У тварин, яким опікову травму рогівки моделювали на тлі гіпотиреозу зміни мали протилежний напрямок. Вміст CD-4 лімфоцитів на 1-шу добу у порівнянні зі здоровими тваринами вірогідно знизився і склав 80 % від їх рівня, що спричинилося до значного зниження імунорегуляторного індекса – відповідно до (1,32±0,03). На 7-му добу експерименту показник CD-4-клітин був ще меншим, становлячи 73 % від норми, а CD-8 – 88 %. Імунорегуляторний індекс знизився ще більше і склав (1,26±0,02), що склало 83 % від рівня інтактних тварин. У подальші терміни спостереження (14-та і 21-а доби) ми зафіксували незначне зростання досліджуваних показників стосовно попередніх термінів, проте вони і надалі були достовірно нижчими від рівня інтактних тварин і тих, яким хімічний опік рогівки моделювали на тлі нормального рівня гормонів щитоподібної залози.

Таким чином, у тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу виявляється суттєве зниження CD-4-лімфоцитів, порушення співвідношення основних субпопуляцій лімфоцитів (CD-4 і CD-8), що супроводжується достовірним зниженням імунорегуляторного індекса.

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ЦИТОЛІЗУ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ В СЕРЕДНЬО- ТА НИЗЬКОСТІЙКИХ ДО ГІПОКСІЇ ТВАРИН ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КИСНЕВОЮ ТЕРАПІЄЮ

©С. О. Савчук

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

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – небезпечне для життя запальне ураження легенів, яке характеризується дифузною інфільтрацією і тяжкою гіпоксемією. Цей патологічний процес зумовлений безліччю причин, які прямо чи опосередковано вражають легені. ГРДС часто призводить до смерті, вимагає проведення інтенсивної терапії та штучної вентиляції легенів. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні хворих на ГРДС, кінцеві результати залишаються незадовільними. Тому поглиблення вивчення патогенезу цього недугу залишається актуальною проблемою теоретичної і практичної медицини.

В експерименті на білих щурах розроблена модель ГРДС, яка базується на введенні розчину хлоридної кислоти. Корекція цього патологічного процесу розпочинається з кисневої терапії, однак в експерименті цей метод не завжди доступний. Немає даних про його ефективність та особливості патогенезу ГРДС у середньо- і низькостійких до гіпоксії тварин (ССГ- та НСГ-тварин).

Мета роботи розробити простий у використанні метод кисневої терапії та апробувати його ефективність на моделі ГРДС за показниками ендогенної інтоксикації та цитолізу в середньо-і низькостійких до гіпоксії тварин.

В експерименті на нелінійних білих шурах-самцях масою 220-240 г, попередньо розділених на ССГ- та НСГ-тварин, моделювали ГРДС шляхом введення у трахею розчину хлоридної кислоти. Від моменту введення тваринам проводилася інсуфляція киснем спеціально розробленим пристроєм. Через 2 год тваринам, які вижили, проводили ефтаназію та визначали в сироватці крові активність аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), вміст фракцій молекул середньої маси (МСМ) та еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ).

Встановлено, що в інтактних тварин не відмічалося істотних відмінностей за величинами досліджуваних показників у ССГ- та НСГ-тварин за виключенням ЕІІ, який у групі НСГ-тварин був істотно більшим. Після моделювання ГРДС наставало підвищення активності амінотрансфераз, накопичення фракцій МСМ та збільшення величини ЕІІ. При цьому у ССГ-тварин тварин ці показники були статистично достовірно менші, ніж у НСГ-тварин.

Застосування з метою корекції ГРДС інсуфляції киснем сприяло зниженню активності АсАТ сироватки крові у групі ССГ-тварин, що статистично достовірно відрізнялося від групи НСГ-тварин. За іншими показниками не відмічалося статистично значущих відхилень у порівнянні із тваринами без корекції.

Таким чином, у НСГ-тварин за показниками цитолізу та ендотоксикозу ГРДС протікає тяжче. Інсуфляція киснем супроводжується системним цитопротекторним ефектом у групі ССГ-тварин, про що свідчить зменшення активності АсАТ.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ХРОНОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗІ

©Л. М. Сас

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

Тиреотоксикоз супроводжується розвитком синусної тахікардії – найбільш раннього та стабільного симптому даного захворювання, навіть за умов субклінічного і помірного перебігу. Проте звертає на себе увагу факт недостатності уявлень про механізми виникнення аритмій.

Мета: узагальнити літературні та власні дані про патогенетичні механізми розвитку порушень серцевого ритму при тиреотоксикозі.

Традиційно вважають, що розвитку аритмій при тиреотоксикозі сприяють зниження ефективності тканинного дихання й зменшення синтезу енергетично багатих макросполук. Попри це, існує думка про зміну співвідношення в регуляторних впливах вегетативної нервової системи на регуляцію серцевої діяльності. При надлишку тиреоїдних гормонів відбувається гіперактивація симпатичної нервової системи, яка відіграє вирішальну роль у формуванні синусної тахікардії. Про тонус парасимпатичної ланки за цих умов відомі лише поодинокі експериментальні роботи.

Результати дослідів з подразненням блукаючого нерва тварин з гіпертиреозом продемонстрували обмеження вагусної імпульсації на серце. Нами досліджено зміни системи холінацетилтрансфераза-ацетилхолін-холінестераза і встановлено, що зниження вмісту ацетилхоліну в міокарді супроводжується статистично недостовірним зниженням активності синтезуючого ферменту. Ці зміни супроводжуються зниженням холінестеразної активності міокарда, що сприяє економному витрачанню викинутих квантів медіатора.

Таким чином, при тиреотоксикозі виникають порушення метаболізму в кардіоміоцитах та змінюється активність холінергічних механізмів, що лежить в основі розвитку аритмій.

ЗМІНИ НИРКОВОГО ТРАНСПОРТУ ІОНІВ НАТРІЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УШКОДЖЕННІ ЛЕГЕНЬ

©П. А. Сас, М. І. Марущак

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

Одними із перших органів на патогенні чинники при гострому ушкодженні легень (ГУЛ) реагують нирки. Однак, немає даних, за цих умов, про порушення ниркового транспорту іонів натрію, який лежить в основі патогенезу водно-електролітних порушень.

Мета роботи: встановити особливості ниркового транспорту іонів натрію в динаміці ГУЛ.

В експериментах використано нелінійних білих щурів-самців масою 160–180 г. Моделювання ГУЛ здійснювали шляхом введення у трахею соляної кислоти (pH 1,2) в дозі 1,0 мл·кг$^{-1}$ на вдиху.

Через 2, 6, 12 і 24 год після моделювання ГУЛ у піддослідних тварин визначали функціональний стан нирок методом водного навантаження. Його виконували за 2 год до евтаназії: через металевий зонд у шлунок вводили підігріту до 30 °С водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла тварини. Сечу збирали протягом 2 год. Забій щурів проводили методом тотального кровопускання із серця. У сечі і сироватці крові визначали концентрацію іонів натрію і розраховували величини його проксимального і дистального транспорту, екскреції і фільтрації, а також відносну реабсорбцію води.

За умов даного експерименту, починаючи з 2 год досліду, знижується фільтрація іонів натрію та порушується проксимальний і дистальний транспорт цих іонів. Виявлені порушення сприяють збільшенню його екскреції із сечею. До 12 год експерименту спостерігається фаза відносного благополуччя, коли показники практично досягають рівня контролю. Через 24 год патологічні відхилення знову посилюються.

В умовах модельованого ГУЛ виникають істотні порушення транспорту іонів натрію. Через 12 год спостерігається активація компенсаторних механізмів, яка сприяє тимчасовому покращенню функціонального стану нирок з наступним виснаженням захисних сил.

МАСОМЕТРИЧНА І МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИНИ НИРКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО HCL-ІНДУКОВАНОГО ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

©П. А. Сас, Т. В. Дацко

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

Поряд з вивченням патогеничних механізмів поліорганної недостатності при гострому ушкодженні легень (ГУЛ), необхідно привернути увагу дослідників до зміни морфологічного стану нирки.

Мета роботи – з'ясувати особливості розвитку масометричних і морфометричних змін нирок на тлі (ГУЛ).

Експерименти виконані на нелінійних білих щурах-самцях, яким моделювали ГУЛ, шляхом введення у трахею HCl, pH 1,2 в дозі 1,0 мл·кг$^{-1}$ на вдиху. Тварин дослідної групи виводили з експерименту через 2, 6, 12 і 24 год методом тотального кровопускання із серця. Для гістологічного дослідження забирали нирку, яку фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну з наступним ущільненням в парафіні та фарбувнням гематоксиліном та еозином. Використовували мікроскоп ЛОМО Биолам И та систему цифрового виведення зображень гістологічних препаратів. Отримані цифрові дані обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента.

Дослідження показали, що за умов експериментального ГУЛ відмічалося поступове зростання маси правої нирки в порівнянні із контрольною групою. Ця тенденція з'явилась вже до 2 год експерименту. А через 6 год зміни показника носили статистично достовірний характер з подальшим збільшенням до закінчення досліду.

Аналіз морфометричних показників тканини нирки показав, що зміни площі ниркового тільця та площі судинного клубочка були схожими. Тимчасове зменшення показників до 6 год експерименту супроводжувалось наступним зростанням до закінчення експерименту. Таким чином, на 24 год досліду площа ниркового тільця на 6,3 % перевищувала рівень контролю ($p<0,05$), а площа судинного клубочка на 6,0 %, $p<0,05$.

Дещо інший характер носили зміни площі просвіту капсули. В умовах моделювання ГУЛ до 12 год спостерігалось збільшення площі на 29,2 % ($p<0,05$) у порівнянні із контрольною групою. Але через 24 год показник знижувався на 18,4 %. В цих експериментальних умовах він досягав рівня контролю й істотно не відрізнявся ($p>0,05$).

Таким чином, моделювання ГУЛ супроводжується суттєвим збільшенням маси нирки. В умовах модельованого ГУЛ до 6 год експерименту знижується площа ниркового тільця та більшою мірою площа судинного клубочка нефрона, які через 12-24 год збільшуються й через 24 год суттєво перевищують рівень контролю. В цих умовах площа просвіту капсули нефрона збільшується, досягаючи максимуму через 12 год з наступною нормалізацією через 24 год.

УДК 616.12-004-02:616.152.21]-092.9

КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИФУЗНОМУ ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОМУ КАРДІОСКЛЕРОЗІ У ЩУРІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СТІЙКОСТІ ДО ГІПОКСІЇ

©Г. С. Сатурська, Ю. І. Бондаренко

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

Більшість захворювань серцево-судинної системи характеризуються хронічним перебігом і ускладнюються кардіосклеротичним процесом, як стверджують дані статистичних звітів ВООЗ. Патологія серцево-судинної системи займає перше місце за показниками захворюваності, смертності та інвалідизації також за даними європейських та українських досліджень, тому вивчення цієї проблеми та дослідження, завдяки яким можна сподіватися на покращення даної ситуації, є актуальними для науковців клінічної та експериментальної медицини.

Метою нашого дослідження було експериментальне вивчення патогенетичної корекції метаболічних порушень при дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі (ДІНКС). Дослідження провели на нелінійних щурах-самцях (180–200 г). Для корекції ДІНКС використали триметазидин у дозі 10 мг/кг, який вводили внутрішньошлунково за допомогою зонда 1 раз на добу впродовж 30 діб з початку моделювання ДІНКС. Результати екпременту показали, що через 30 днів із моменту моделювання кардіосклерозу у тварин, які не отримували препарату для корекції, розвинулися ознаки серцевої недостатності, 30 % тварин даної групи загинуло, тоді як при корекції триметазидином спостерігалося виживання більшої кількості піддослідних тварин. Також у лікованих тварин було помічено значний вплив препарату на ступінь вираженості проявів серцевої недостатності, зниження активності мембраноруйнівних процесів, зростання показників антиоксидантного захисту. Це дозволяє стверджувати, що, при розвитку кардіосклеротичного процесу дуже важливою ланкою патогенезу є метаболічні зміни у міокарді, і своєчасний вплив за допомогою препаратів, здатних покращити метаболізм у серцевому м'язі, є необхідним терапевтичним кроком до розв'язання цієї проблеми. Виявлено, що ступінь вираженості змін при розвитку патології та ефект від застосування препарату при моделюванні кардіосклеротичного процесу залежить від індивідуально-типологічних властивостей організму, зокрема, від стійкості до гіпоксії. Дане експериментальне дослідження поглиблює знання про механізми патогенетичного впливу фармакологічних середників метаболічної дії при серцевій патології, що сприяє покращенню якості життя хворим кардіологічного профілю і попереджує розвиток у них кардіосклеротичних змін.

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «КВЕРТИНУ» У ПОПЕРЕДЖЕННІ ВИНИКНЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА СУПУТНІХ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ПОДАГРИ

©С. В. Скоропляс, М. В. Волошина, О. І. Доголіч

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Актуальність теми. Захворюваність на подагру невпинно збільшується. Згідно із даними епідеміологічних досліджень, проведених у країнах Європи і Америки, на цю патологію хворіє до 2 % дорослого населення, а серед чоловіків віком 55–64 роки частота цього захворювання досягає 4,3–6,1 %. Накопичений обсяг даних про тісний зв'язок розвитку серцево-судинних ускладнень при подагрі зумовлює необхідність корекції цього фактора кардіоваскулярного ризику (КВР). Сучасний підхід до лікування пацієнтів із подагрою передбачає корекцію окремих факторів ризику метаболічно безпечними препаратами, дія яких спрямована не лише на зниження урикемії, але й на захист органів-мішеней: зменшення маси тіла, контроль артеріального тиску (АТ), корекцію рівня глюкози та дисліпідемію, як факторів запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у цих хворих.

Мета дослідження: підвищити ефективність профілактики та попередження розвитку КВР при супутній патології серцево-судинної системи у хворих на подагру, шляхом застосуванням препарату «Квертин».

Матеріал і методи. Спостереження проведені впродовж 3-х місяців на базі ревматологічного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні, де було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 24 хворих на подагру віком від 36 до 65 років (в середньому – 48,7±2,78 року). Тривалість захворювання становила від 5 до 25 років (в середньому – 7,5±0,86 року). Лікування на попередніх етапах здійснювалося згідно з Наказом МОЗ України №676 від 12.10.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», а КВР визначали за шкалою серцево-судинних ризиків SCORE. Всім хворим призначали нестероїдні протизапальні препарати в стандартних дозах, а 16 з них включали додатково квертин по 40 мг двічі на день впродовж 3 місяців (основна група) двічі на рік. Критерії ефективності – клінічні та лабораторні.

Результати дослідження. У більшості хворих на подагру до лікування виявляли підвищення рівнів ШОЕ та С-реактивного білка (СРБ). Встановлено, що при подагрі запальний процес не обмежується лише локальними змінами у суглобах, але й викликає відповідну реакцію всього організму. ШОЕ в окремих випадках досягало 38 мм/год (18,2±1,02 мм/год). Крім клінічних проявів ОА, визначення гострофазових показників запалення, визначали рівень загального холестерину, СРБ, сечову кислоту крові, рівень САТ та ДАТ, вік, стать, статус паління. Майже у 90 % обстежуваних хворих нами виявлено дисліпідемію у вигляді підвищення рівня загального холестерину. Проте у хворих основної групи спостерігали значне зниження його рівня. При аналізі показників добового моніторингу АТ у досліджуваних пацієнтів було відмічено значне порушення добового профілю АТ. На фоні застосування квертину у пацієнтів основної групи відмічено помірне зниження АТ та стабілізацію його добового профілю, на відміну від групи порівняння. В динаміці лікування у хворих основної групи також відмічено скорочення регресу суглобового синдрому на 1–2 дні, виявлено сприятливі ефекти щодо артеріальної гіпертензії, порушення серцевого ритму, серцевої недостатності, супутньої гастроентерологічної патології, а також позитивну дію на метаболічні процеси та реологічні властивості крові, толерантність до фізичного навантаження, якісні показники життя. За цей період у хворих основної групи також не відмічено васкулярних подій, із 12 пацієнтів групи порівняння в одного виник ішемічний інсульт.

Висновок: «Квертин» – ефективний засіб профілактики ускладнень протиревматичної терапії у хворих на подагру в аспекті кардіоваскулярних подій, позитивно впливає на клінічні прояви наявних у цих хворих супутніх і коморбідних вікових захворювань.

ВПЛИВ СУЛЕМИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ НАВАНТАЖЕННІ 3 % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ

©К. В. Слободян

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Відомо, що при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію за сулемової нефропатії розвивається поліурична форма гострої ниркової недостатності, що зумовлене максимальною мобілізацією компенсаційних можливостей простагландину E_2 у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок на виділення іонів натрію як осмотично активної речовини по відношенню до режиму водного діурезу, за якого має місце олігурична форма гострої ниркової недостатності. Водночас порівняльна оцінка впливу сулеми за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію по відношенню до навантаження досліджуваним розчином у інтактних тварин з аналізом компенсаційних можливостей простагландину E_2 у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок практично не проводилася.

У дослідах на 40 білих нелінійних статевозрілих щурах самцях встановлено, що порушення функціонального стану нирок за умов введення сулеми при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію характеризуються зростанням вмісту простагландину E_2 у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок із дисгармонічним виглядом діаграми багатофакторного регресійного аналізу по відношенню до навантаження досліджуваним розчином у інтактних тварин.

Порушення функціонального стану нирок за умов введення сулеми при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію перебігають на фоні зростання вмісту простагландину E_2 у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок із дисгармонічним характером зовнішнього вигляду діаграми за сулемової нефропатії, що підтверджено багатофакторним регресійним аналізом.

ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ МНОЖИННІЙ СКЕЛЕТНІЙ ТРАВМІ З ДОПОМОГОЮ ПРЕПАРАТУ ЛІПІН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©В. С. Сулима, У. В. Кузь

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра травматології та ортопедії

Актуальність. Множинна скелетна травма (МСТ) спричиняє складні поліморфні системні порушення у 57,5 % хворих. Чільне місце серед них належить «гострому ушкодженню легень» (ГУЛ). На жаль, заходи сучасної інтенсивної терапії, спрямовані на профілактику виникнення патологічних змін в легеневій тканині, недостатньо ефективні, що зумовлює значні показники смертності в гострому періоді політравми.

Мета. Вивчити можливості профілактики ГУЛ при множинній скелетній травмі з допомогою препарату дифосфатидилхоліну (Ліпін) в експерименті на дрібних тваринах (щурах).

Матеріали і методи. Дослідження проводилось на моделі політравми у дорослих щурів-самців лінії Vistar (60 осіб), які були розподілені на три групи: I – МСТ без остеосинтезу, II – МСТ з остеосинтезом шпицею, III – МСТ з остеосинтезом та введенням Ліпіну. Моделювали МСТ шляхом остеотомії обох стегнових кісток в середній третині. Остеосинтез проводили через 3 год після пошкодження. Ліпін вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг ваги тричі: одразу після травми, безпосередньо перед остеосинтезом та одразу ж після остеосинтезу. Ефективність лікування визначали за рівнем маркеру ушкодження легеневої тканини – Іл8 в сироватці крові через 6, 24, 72 год та на 7 добу після відтворення МСТ.

Результати. Рівень Іл8 у тварин I групи перевищував показники отримані у тварин II та III групи ($p=0,0023$ та $p=0,0014$) протягом усіх визначених періодів дослідження, що свідчить про важливість застосування стабільної фіксації кісткових відламків при МСТ. Достовірної різниці між кількісними показниками Іл8 у тварин II і III груп не виявили, що може бути зумовлено відсутністю прямого впливу препарату Ліпін на активацію прозапальних цитокінів.

Пік зростання показників Іл8 спостерігали протягом першої доби в усіх дослідних групах, що свідчить про необхідність ефективного виконання усіх лікувальних заходів, особливо остеосинтезу, до першої доби. Стабілізація рівня Іл8 у тварин III групи настала на третю, а в II групі – тільки на 7 добу. У тварин I групи навіть на 7 добу рівень Іл8 був підвищеним.

Висновки. 1. Ліпін доцільно використовувати з метою запобігання пошкоджуючого впливу прозапальних цитокінів на легеневу тканину при МСТ.

2. Використання препарату у хворих дозволить вчасно виконати ранню фіксацію кісткових відламків при МСТ не поглиблюючи прояви ГУЛ.

ОСОБЛИВОСТІ ВІКОВОЇ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ М'ЯЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

©Л. В. Татарчук

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

Дванадцятипала кишка в останній час все більше привертає увагу морфологів, гастроентерологів, ендокринологів, імунонологів, хірургів. В патогенезі уражень дванадцятипалої кишки важливу роль відіграє також м'язова оболонка. Варто вказати, що в медико-біологічній літературі зустрічаються поодинокі дослідження, присвячені віковій структурній перебудові дванадцятипалої кишки, в яких не повністю висвітлене дане питання. Метою даної роботи стало дослідження вікових особливостей структурної перебудови м'язової оболонки дванадцятипалої кишки у дослідних тварин.

Морфологічними методами досліджена м'язова оболонка дванадцятипалої кишки 40 інтактних практично здорових білих щурів-самців, які були розділені на 2-і групи. 1-а група нараховувала 19 вказаних дослідних тварин віком 8 місяців, 2-а – 21 щура віком 24 місяці. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. Вивчалися гістологічні препарати та ізольовані гладенькі міоцити м'язової оболонки даного органа. Встановлено, що з віком зменшувалася товщина м'язової оболонки, зростала в ній кількість стромальних структур. У м'язовій оболонці дванадцятипалої кишки дослідних тварин старшої вікової групи зменшувалося число малих та середніх міоцитів і зростала кількість великих м'язових клітин. Інформаційним аналізом встановлено, що виявлена вікова структурна перебудова м'язової оболонки призводила до невпорядкованості та дезорганізації досліджуваної структури і зниження резервів адаптації, які необхідно враховувати при діагностиці, профілактиці та корекції ураженої патологічним процесом дванадцятипалої кишки.

МОДИФІКУЮЧИЙ ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА СТАН АНТИГЕН-ПРЕЗЕНТУЮЧИХ КЛІТИН ТИМУСА В ЩУРІВ З ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

©О. В. Ткачук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Порушення церебрального кровообігу та цукровий діабет 1 типу (ЦД) відносять до імунозалежних захворювань, здатних до взаємоускладнень. Однак роль автоімунних процесів у розвитку цієї поєднаної патології недосліджена.

Мета роботи – вивчити реакцію антиген-презентуючих клітин тимуса (АПК) на ішемію-реперфузію головного мозку в щурів із ЦД.

Самцям щурів двомісячного віку моделювали ЦД уведенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг/кг маси). Через чотири місяці в частини щурів здійснювали двобічне кліпсування загальних сонних артерій протягом 20 хв із подальшою реперфузією. Тварин виводили з експерименту на 12 добу. АПК тимуса (дендритні, макрофаги, В-лімфоцити) ідентифікували із використанням моноклональних антитіл до MHC-II-антигена щура, кон'югованих з FITS (Beckman Coulter, США).

У контрольних щурів ішемія-реперфузія мозку знизила сумарну щільність числа дендритних клітин, макрофагів та В-лімфоцитів в 1,5, 2,4, 2 рази відповідно. Дещо менш виражене зниження, спричинив ЦД. Воно становило 1,4, 1,58, 1,7 раза. У тварин із ЦД наслідків ішемії-реперфузії головного мозку щодо щільності АПК не виявлено. Незважаючи на суттєве зниження при ЦД щільності АПК відсоткове співвідношення різних їх класів практично не відрізняється від такого в контрольних щурів. Ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку за даної поєднаної патології вплинуло лише на відсоток макрофагів, дещо знизивши його, на відміну від впливу ішемії в контрольних щурів, котра підвищила відсоток дендритних клітин, знизила відсоток макрофагів і не вплинула на відсоток В-лімфоцитів.

Висновок. Цукровий діабет модифікує реакцію АПК на ішемічно-реперфузійні пошкодження головного мозку.

ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ВОДЯНИСТОЇ ВОЛОГИ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ

©М. В. Турчин

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

Щоденно організм людини піддається оксидаційному стресу через вплив навколишнього середовища. За цих умов, рогівка, виступаючи основним бар'єром між навколишнім середовищем і тканинами ока, є дуже чутливою до процесів вільнорадикального окиснення. Дослідження останніх років вказують на високу частоту механічних травм ока у всьому світі. Milos Jovanovic і Ivan Stefanovic зазначають, що часто можна уникнути постійної інвалідності, викликаної зниженням зорової функції або сліпотою, за умови призначення адекватного лікування протягом перших 24 годин травми. Сучасна офтальмологія вимагає від клініциста не тільки знань клінічної картини, засобів медикаментозної корекції та необхідного об'єму оперативного втручання, але й механізмів, що ведуть до порушення нормального функціонування організму.

Тому метою нашої роботи стало дослідити зміни інтенсивності проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у водянистій волозі передньої камери ока кролів за умов механічної непроникаючої травми рогівки в динаміці.

Експериментальні дослідження проводили на статевозрілих кролях породи «Шиншила» масою від 2,5 до 3,0 кг у відповідності з Женевською конвенцією «International Guiding principles for Biochemical research involving animals» (Geneva, 1990).

Тварин поділили на п'ять груп: контрольна група – інтактні тварини; перша дослідна група – термін спостереження через 3 доби після травми; друга дослідна група – через 7 діб після травми; третя дослідна група – через 14 діб після травми; четверта дослідна група – термін спостереження через 21 добу після травми.

Експериментальна модель пошкодження рогівки відтворювалась на обох очах тварини під місцевою епібульбарною анестезією 0,5 % розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну 1,0 мл. Трепаном діаметром 7 мм у верхній половині рогівки наносили концентричну епітеліальну насічку, в межах якої одноразовим офтальмологічним скальпелем видаляли епітелій разом з переднім шаром строми рогівки (викроювали клапоть товщиною до 0,2 мм). Контроль відтворення ерозії здійснювали методом фарбування рогівки 0,5 % розчином флюоресцеїну.

Водянисту вологу (humor aquosus) передньої камери отримували за асептичних умов шляхом проколу лімбальної частини рогівки стерильною голкою, приєднаною до інсулінового шприца у кількості 0,25–0,3 мл з одного ока.

Для дослідження особливостей вільнорадикального окиснення при експериментальній механічній непроникаючій травмі ока спектрофотометрично визначали вміст ТБК–реактантів (ТБК–АП) за реакцією між малоновим діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою; шифові основи (ШО) екстрагували сумішшю хлороформ–метанол з наступним спектрофотометричним визначенням.

Наші дослідження показали, що у водянистій волозі передньої камери ока рівень ТБК –АП був вищий у всіх дослідних групах стосовно контролю ($p<0,05$) з хвилеподібним зростанням на 3–тю і 14–ту доби і зниженням відповідно на 7–му і 21–шу доби експерименту.

Посилення процесів вільнорадикального окиснення підтверджується збільшенням у біологічних рідинах вмісту не тільки проміжних, але й кінцевих продуктів ПОЛ – шиффових основ, стосовно даних контролю. У водянистій волозі передньої камери ока рівень ШО був вищий у всіх дослідних групах стосовно контролю ($p<0,05$) з хвилеподібним зростанням на 3–тю і 14–ту доби і зниженням відповідно на 7–му і 21–у доби експерименту.

Отже, за умови експериментальної непроникаючої травми рогівки спостерігається інтенсифікація процесів ліпідної пероксидації у водянистій волозі передньої камери ока з максимальним зростанням на 14 добу ($p<0,05$).

ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОВТОРНИХ ГІПЕРТОНІЧНИХ КРИЗІВ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

©Р. Р. Фабрика

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Незважаючи на значні досягнення медицини в області кардіології, проблема попередження гіпертонічних кризів (ГК) на догоспітальному етапі залишається завжди актуальною. За даними СШМД м. Івано-Франківська протягом останніх 2 років зросла кількість ГК у хворих із І ст. гіпертонічної хвороби. Так, в 2012 році, їх кількість збільшилася в 1,38 рази в порівнянні з 2011 роком, в 2013 – в 2,24 рази ($p<0,001$).

Тому пошук факторів, які сприяють виникненню ГК і шляхів їх попередження на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії (АГ), стало причиною проведеного дослідження.

Під час дослідження вивчалися картки виклику СШМД м. Івано-Франківська, форми № 030/о, амбулаторні картки, результати опитування 200 пацієнтів, які викликали бригаду ШМД з приводу повторного ГК.

Встановлено, що однією з причин ГК на І ст. АГ було недотримання рекомендацій лікаря – 58,16 % хворих приймали гіпотензивні препарати тільки при підвищеному артеріальному тиску, 64,29 % – вживали ліки не кожен день, 33,67 % – припиняли лікування після нормалізації тиску, 28,57 % – забували приймати ліки тощо. Більшість хворих отримували монотерапію, у частини з них не проводилась корекція існуючих факторів ризику, не був належним контроль комплаєнсу.

Одним із способів вирішення проблеми повторних гіпертонічних кризів у хворих І ст. може бути організація поліклінічної «школи» для хворих на АГ, для підвищення контролю комплаєнсу. На ранній стадії артеріальної гіпертензії бажане застосування комбінованої терапії з урахуванням факторів ризику, так як вона дозволяє швидко досягти цільового тиску, більшої органопротекції, зменшення добової дози лікарських засобів. Монотерпія може бути призначена тільки групі хворих з низьким рівнем серцево-судинного ризику, з безкризовим перебігом хвороби. Обов'язковим компонентом гіпотензивної терапії повинна бути корекція існуючих факторів ризику.

УДК 612.826.33.015.22-06:616.12-02:612.018.2

РОЛЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЕФЕКТАХ МЕЛАТОНІНУ

©М. Р. Хара[1], Л. І. Кучирка[2]

[1]Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка,
[2]ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

За даними ВООЗ захворювання серця, що ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії. Смертність від них є найвищою в світі, що спонукає вчених до розробки способів ефективної корекції наявних симптомів та профілактики ймовірних ускладнень. Зважаючи на гендерну відмінність за показником захворюваності на серцево-судинні захворювання, в науці є усвідомлення необхідності статево диференційованого підходу до вибору стратегії лікування жінок та чоловіків. Проте не існує достатньо вагомих підтверджень, за якими критеріями це має відбуватися через недостатні знання про участь статевих гормонів у патогенезі некротичного пошкодження міокарда.

Метою дослідження було встановити роль статевих гормонів у здатності мелатоніну реалізувати кардіопротекторні ефекти на рівні холінергічних процесів.

У гонадектомованих статевозрілих самців і самиць щурів було змодельовано адреналінове пошкодження міокарда (АПМ), досліджено характер вегетативної регуляції серця, чутливість холінорецепторів, особливості метаболізму ацетилхоліну.

Встановлено, що різке зниження рівня статевих гормонів, викликане гонадектомією, зменшує кардіопротекторні ефекти мелатоніну, що ґрунтується на посиленні дисбалансу в системі про/антиоксиданти внаслідок депресії ферментів антиоксидантної системи. Замісна терапія статевими гормонами (ЗТСГ) відновлює протекторну ефективність мелатоніну в самиць і посилює – в самців завдяки покращенню антиоксидантного захисту серця в умовах АПМ, що доводить здатність статевих гормонів визначати ефективність кардіопротекції гормону шишкоподібної залози.

Застосування мелатоніну сприяє посиленню в динаміці розвитку АПМ холінергічних впливів на серце з боку автономної нервової системи. Такий ефект нівелюється за відсутності гонад і відновлюється в умовах ЗТСГ, що більшою мірою виявляється в самців щурів. Розвиток АПМ на тлі мелатоніну незалежно від статі та гормонопродукуючої активності гонад викликає зменшення реакції серця на стимуляцію блукаючого нерва. Ступінь такої реакції залежить від гормонопродукуючої активності гонад і є найменш вираженою за умов ЗТСГ, а найбільше – за збережених гонад і більшою мірою виявляється в самиць. Характер змін чутливості постсинаптичних міокардіальних холінорецепторів при розвитку АПМ змінюється залежно від статі та гормонопродукуючої активності гонад. У самців за збережених, відсутніх гонад та застосування ЗТСГ реакція пошкодженого адреналіном серця на екзогенний ацетилхолін зменшується, а в самиць – наростає, особливо на тлі гормонального дисбалансу (гонадектомія та ЗТСГ).

Встановлено, що мелатонін в умовах АПМ викликає протилежні за напрямком зміни вмісту ацетилхоліну (АХ) в міокарді передсердь тварин різної статі – зменшення в самиць та збільшення в самців. За відсутності гонад такий вплив суттєво зменшується особливо в самців. ЗТСГ посилюється здатність мелатоніну впливати на вміст АХ в міокарді передсердь лише в самиць. За застосування мелатоніну вміст АХ в пошкодженому міокарді шлуночків є більшим як в самців, так і в самиць, особливо в умовах ЗТСГ, що підтверджує важливу роль статевих гормонів у реалізації відповідних ефектів мелатоніну. Доведено, що чутливішими до позитивного впливу мелатоніну на перебіг АПМ за результатами аналізу ступеня структурного пошкодження є самці, незалежно від гормонопродукуючої активності гонад.

Висновок. Здатність чоловічих та жіночих статевих гормонів впливати на кардіопротекторну ефективність мелатоніну доводить їхню важливу роль як посередників, зокрема на рівні холінергічних механізмів.

УДК 612.826.33.015.22-06:616.12]-055-092.9

ГЕНДЕРНІ АСПЕКТИ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЕФЕКТІВ МЕЛАТОНІНУ

©М. Р. Хара[1], О. В. Шкумбатюк[2]

[1]Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка,
[2]ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Серцево-судинні захворювання, за даними ВООЗ, посідають перше місце за поширеністю, є головною причиною смерті людей працездатного віку в більшості країн світу. У структурі смертності домінують чоловіки репродуктивного віку, а з настанням менопаузи – жінки, що спонукає до активного дослідження статевих відмінностей патогенезу пошкодження міокарда. Серед засобів корекції розвитку та профілактики важких наслідків гострої ішемії серця активно вивчається мелатонін, стреслімітуючі та антиоксидантні ефекти якого відомі давно. Проте символом сучасної медицини є уніфікація методичних підходів до лікування захворювань, що нівелює індивідуальний підхід в оцінці ефективності застосованої терапії. Зважаючи на наявність гендерної складової в статистиці захворюваності на серцево-судинні захворювання, залишається актуальними дослідження, спрямовані на встановлення статевих відмінностей не лише в патогенезі захворювань серця та судин, але й ефективності коригуючих засобів.

Метою дослідження було вивчення статевих відмінностей кардіопротекторних ефектів мелатоніну в умовах експерименту.

Досліди провели на статевозрілих самцях і самицях лабораторних щурів, в яких моделювали адреналінове пошкодження на тлі мелатоніну та вивчали особливості функціонування холінергічних механізмів як приклад стрес-лімітуючих.

Було встановлено, що ступінь метаболічних та структурних порушень в міокарді, викликаних адреналіном, при застосуванні мелатоніну суттєво зменшувався. При цьому спостерігали менш інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ та меншу, ніж без такої корекції, депресію АОС. Чутливішими до позитивного впливу мелатоніну на перебіг некротичного процесу в серці виявилися самиці щурів. Кадіопротекторна ефективність мелатоніну була найбільшою в умовах гіперадреналінемії, а в подальшому ефекти препарату дещо зменшувалися (3 та 7 доби після дії адреналіну). Було доведено здатність мелатоніну впливати на стан автономної нервової системи (АНС). Розвиток некротичного процесу в серці на тлі мелатоніну незалежно від статі відбувався на тлі зменшення ЧСС та активності адренергічної ланки автономної нервової системи. І лише в самців посилювалася участь холінергічної ланки. Особливістю регуляції серця самиць в таких умовах були менш різкі коливання параметрів функціонування АНС, що забезпечувало більшу стабільність ритму серця. За застосування мелатоніну в самців більш суттєво, ніж в самиць, зменшувалася чутливість холінорецепторів синусового вузла, що на тлі значної брадикардії (293/хв проти 537/хв без корекці) відображало присутність ефективної компенсаторної здатності серця, але водночас, свідчило про ознаки більшої вегетативної дисфункції, ніж в самиць.

За застосування мелатоніну вміст ацетилхоліну в міокарді був більший, ніж без такої корекції, особливо на 3 добу розвитку некротичного процесу, що з огляду на його кисень-зберігаючу дію, забезпечувало менший ступінь пошкодження, що більшою мірою виявлялося в самиць.

Висновок. Отримані результати дозволяють стверджувати про суттєву залежність від статі характеру реалізації каріопротекторних ефектів мелатоніну, різні механізми його впливу на холінергічні процеси в серці, що необхідно враховувати при прогнозуванні ступеня його пошкодження.

ВПЛИВ НАНОІНКАПСУЛЬОВАНОЇ ПЕГ-СОД НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ЩУРІВ З КОНТАКТНИМ ДЕРМАТИТОМ

©І. І. Худан-Цільо, А. С. Іванюк, М. М. Корда

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

Оксидативний стрес є неспецифічним патогенетичним механізмом запалення. Тому застосування препаратів з антиоксидними властивостями при запаленні шкіри може вважатися патогенетично обгрунтованим методом терапії. Проблемою залишається пошук ефективних способів доставки лікувальних засобів в глибокі шари шкіри. Використання полімерних наночастинок як контейнерів для доставки препаратів через stratum corneum може бути ефективним вирішенням цієї проблеми.

Метою даної роботи було дослідити в експерименті порушення продукції про- і антизапальних цитокінів при контактному дерматиті і вивчити ефективність топічного застосування пегільованої форми супероксиддисмутази (ПЕГ-СОД), інкорпорваної в полімерні наночастинки.

КД викликали сенсибілізацією шкіри 5 % $NiSO_4$ у вазеліні. Лікування тварин проводили вільною або наноінкапсульованою ПЕГ-СОД. Наночастинки були отримані шляхом іонного зшивання хітозану з ТРР аніонами у присутності або без антиоксиданта. У сироватці крові імуноферментним методом визначали концентрацію прозапальних цитокінів ФНП-α і ІЛ-1β та антизапальних ІЛ-4 і ІЛ-10.

Було виявлено, що при КД концентрація ФНП-α достовірно підвищувалася в сироватці крові тварин. Вміст іншого потужного прозапального цитокіну – ІЛ-1β – також суттєво зростав порівняно з контролем. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-4 при КД, навпаки, достовірно знижувалася. Мала також місце тенденція до зменшення рівня ІЛ-10. Топічне застосування ПЕГ-СОД запобігало порушенню цитокінового дисбалансу. Ефективність ПЕГ-СОД, інкорпорованої у наночастинки, була достовірно вищою порівняно з вільним ферментом.

Отже, при КД, індукованому $NiSO_4$, виникають порушення цитокінового профілю сироватки крові. Топічне застосування ПЕГ-СОД і, особливо, наноінкапсульованої ПЕГ-СОД ефективно попереджає розвиток цитокінового дисбалансу у щурів з КД.

ЗМІНИ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ТВАРИН З ПАРОДОНТИТОМ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

©І. Я. Цвинтарна

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

Захворювання пародонта є однією із актуальних медичних та соціальних проблем. Згідно з численними епідеміологічними дослідженнями пародонтит в залежності від регіону та віку обстежених сягає 40–100 %. Слід звернути увагу на те, що цей процес не обмежується змінами виключно в ротовій порожнині, а має комплексний вплив на весь організм. А отже, системи організму, зокрема імунна, реагує на перебіг пародонтиту.

Метою нашого дослідження було вивчити зміни імуноглобулінів A, M, G у тварин при пародонтиті з різними типами запальної реакції.

Матеріали і методи. Досліджнення проводили на 120 білих нелінійних щурах-самцях, масою 170–210 г. Пародонтит у тварин моделювали за методикою А. І. Воложина і С. І. Виноградової. Нормоергічний тип запальної реакції моделювали тільки за допомогою експериментального пародонтиту. Гіпоергічий тип запальної реакції моделювали внутрішньом'язовим введенням алкілуючого цитостатика циклофосфану. Гіперергічний тип запальної реакції моделювали внутрішньом'язовим уведенням пірогеналу.

Результати. У тварин з нормоергічним типом запальної реакції підвищення рівнів імуноглобулінів відбувається протягом всього експерименту з максимальними величинами на 10 добу IgA (0,975±0,02), IgM (1,399±0,06), IgG (2,499±0,08). У тварин з гіперергічним типом запалення відбувається підвищення досліджуваних імуноглобулінів протягом досліду з максимальними значеннями IgA (1,17±0,02) та IgG (3,20±0,06), і IgM на 10 добу – (1,54±0,05). Пік Ig A та Ig G у крові тварин з гіпоергічним типом запалення відмічається на 14 добу – (1,15±0,02) та (3,101±0,07), а Ig M на 10 добу – (1,22±0,05). Максимальні значення Ig A у тварин з нормоергічним типом запалення на чотирнадцяту добу дослідження є у 1,2 рази вище, ніж у нормоергічниій групі і співпадають з показником у гіпоергічній групі. Найвищі значення Ig M у групі тварин з гіперергічним типом запалення на 10 % вище, ніж у тварин з нормоергічним запаленням і на 26 % вище, ніж у тварин з гіпоергічним запаленням. Ig G на 14 добу експерименту у тварин з гіперергічним типом запалення є у 1,3 рази вище, ніж в тварин нормоергічним запаленням і на 3 % вище, ніж у тварин з гіпоергічним типом запалення.

Висновок. В результаті проведенного дослідження встановлено, що найбільше імунологічна реактивність у тварин з пародонтитом підвищується у групі тварин з гіперергічним типом запалення, найменше – з гіпоергічним, а з нормоергічним займає проміжне положення.

ТРАВМИ ЛОПАТКИ У СТРУКТУРІ ПОЛІСИСТЕМНИХ ПОШКОДЖЕНЬ

©А. І. Цвях

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

У світі в цілому та в Україні зокрема гострою медико-соціальною проблемою є полісистемні та поліорганні пошкодження. Травми опорно-рухової системи часто їх супроводжують. Однак на сьогодні в Україні не повною мірою висвітлено клініко-епідеміологічні характеристики пошкоджень лопатки у структурі політравми.

Мета нашого дослідження – дослідити характеристики поєднаних травм лопатки. Нами було проаналізовано 400 карт стаціонарного хворого з полісистемними та поліорганними пошкодженнями, які знаходились на лікуванні в Тернопільській університетській лікарні протягом 2008–2012 рр. Для проведення рангового аналізу застосовувався непараметричний кореляційний аналіз з визначенням поліхоричного показника зв'язку Пірсона.

Травми лопатки у досліджуваному масиві були у 12 постраждалих, що склало 3,0 % від досліджуваної вибірки. Серед них було 10 чоловіків та 2 жінки. Незалежно від статевої ознаки у досліджуваній вибірці найбільш часто травми лопатки поєднувались з травмами грудної клітки та голови та зустрічалися переважно серед пацієнтів вікової категорії 21–40 років. Кількість постраждалих цього віку склала 58,3 % вибірки. Для чоловіків характерна полікомпонентність поєднань пошкоджень, на відміну від постраждалих жіночої статі. Переважні обставини отримання політравми та пошкоджень лопатки у її структурі – дорожньо-транспортні пригоди (58,3 % постраждалих). Основні механізми пошкоджень – прямий удар та падіння, які вірогідно впливали на розподіл поєднань травми лопатки з іншими анатомо-функціональними областями. Так, при прямому ударі перше рангове місце припадає на поєднання травми лопатки, голови та грудної клітки (60,0 %), тоді як при падінні – на поєднання травми лопатки, грудної клітки та хребта (40,0 % постраждалих).

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛІТРАВМИ В РІЗНОСТІЙКИХ ДО ГІПОКСІЇ ЩУРІВ В РАННІЙ ПЕРІОД ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ

©Д. О. Цетнар

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

В патогенезі політравми провідну роль відіграє розвиток гіпоксії, що зумовлено централізацією кровообігу, порушенням реологічних властивостей крові, розладами мікроциркуляції. У зв'язку з цим, генетично детермінована стійкість до гіпоксії мала б по-різному впливати на перебіг травматичної хвороби, що дотепер не вивчено.

Мета роботи: з'ясувати особливості перебігу травматичної хвороби в особин з різною стійкістю до гіпоксії.

Експерименти виконано на нелінійних білих щурах-самцях, попередньо розділених на високо- і низькостійких до гіпоксії. В піддослідних тварин моделювали політравму шляхом дозованого удару по черепу та механічного пошкодження стегна із досягненням закритого перелому. В окремій групі додатково викликали зовнішню кровотечу в об'ємі 20–22 % об'єму циркулюючої крові. Тварин виводили з експерименту через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду. У крові визначали вміст продуктів ендогенної інтоксикації (молекул середньої маси) та еритроцитарний індекс інтоксикації, активність маркерних ферментів цитолізу. У тканині печінки досліджували рівень ліпопероксидації.

Дослідження показали, що внаслідок нанесення травми у тварин спостерігалася інтенсифікація ліпідної пероксидації, збільшення у крові маркерних ферментів цитолізу та показників ендогенної інтоксикації. Порушення наростали до 3 доби з наступним зменшенням до 7, які не досягали рівня 1 доби. На тлі додаткової крововтрати вони були значно більшими й продовжували маніфестувати через 7 діб. У низькостійких до гіпоксії тварин у всі терміни спостереження порушення були більш вираженими, особливо за рівнем пероксидного окиснення ліпідів.

Отримані нами результати підтвердили провідну роль гіпоксії в патогенезі травматичної хвороби та вищу резистентність до впливу патогенних чинників політравми в особин із більшою стійкістю до гіпоксії.

КОМБІНАЦІЯ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ТА ГЕМОПОЕТИЧНОГО ФАКТОРА РОСТУ ЯК ЗАСІБ ЗМЕНШЕННЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ АЛКІЛУЮЧИХ ЦИТОСТАТИКІВ

©О. О. Шевчук, К. А. Посохова, В. Г. Ніколаєв, О. З. Яремчук, М. І. Куліцька

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

Злоякісні новоутворення за рівнем смертності та захворюваності у світі займають сьогодні друге місце, поступаючись лише серцево-судинній патології. Полікомпонента високодозна хіміотерапія, проведена у повному обсязі, є одним з визначальних факторів успішного лікування таких пацієнтів. Однак у 85–90 % випадків вона супроводжується розвитком токсичних поліпатичних проявів, котрі часто обмежують її застосування.

Мета нашого дослідження – дослідити мієлопротективну активність вуглецевого гранульованого ентеросорбенту С2 у комбінації з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (філграстім, Ф) при введенні алкілуючого цитостатика мелфалану (L-PAM).

Дослідження проводились на білих нелінійних щурах-самцях масою (200±20) г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Цитостатичну мієлодепресію моделювали одноразовим внутрішньовенним введенням L-PAM (4 мг/кг маси тварини). Розподіл груп наступний: 1– інтактні тварини; 2 – L-PAM4, тварини, які отримали мелфалан; 3 – L-PAM4+C2, окрім цитостатика, вводили ентеросорбент С2; 4 – L–PAM4+C2+Ф – вводили С2 та Ф.

Наші дослідження показують, що вітчизняний ентеросорбент С2 з питомою вагою 0,18 г/см^3 та мас-фрактальною має виражену мієлопротекторну дію та сприяє суттєвому зростанню кількості лейкоцитів. При цьому необхідно підкреслити, що на відміну від колонієстимулюючого фактора, наявність у лікувальній схемі ентеросорбента демонструвала також зростання і кількості тромбоцитів (вдвічі). Ці позитивні зміни відбувалися на тлі помітного ренопротекторного ефекту, зниження показників оксидативного стресу та ступеня ендогенної інтоксикації.

Таким чином, комбіноване введення ентеросорбента С2 у поєднанні з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (філграстімом) для корекції поліпатичних проявів та явищ, які виникають при введенні алкілуючого цитостатика мелфалану та цитостатичної мієлодепресії, яка розвивається, має ряд суттєвих та вірогідних переваг у порівнянні із монозастосуванням кожного середника та є надзвичайно перспективним.

СТАН БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ З НЕВРОЛОГІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

©С. І. Шкробот, Л. С. Мілевська-Вовчук, В. В. Вовчук

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

Зважаючи на велику розповсюдженість хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ) на сьогодні, прогресуючий перебіг зазначеної патології, що призводить до зниження або повної втрати працездатності, дана проблема залишається однією з актуальних у сучасній теоретичній та практичній медицині (Григорова І.А., Тесленко О.А., Григоров С.М, 2008; Vonghial L., Leggio L., Ferrulli A. et al, 2008; O'Brien MC, Mc Coy TP, Rhodes SD et al, 2008; Howland J., Rohsenow DJ., 2013).

Метою нашої роботи було вивчення функціонального стану надсегментарних відділів нервової системи у пацієнтів з неврологічними порушеннями при ХАІ. За допомогою десятиканального електроенцефалографа Neurofax nihonkohden нами проведено клінічну електроенцефалографію (ЕЕГ) 116 обстежуваним чоловікам віком від 26 до 65 років.

Ретельний аналіз проведеного ЕЕГ обстеження у хворих з неврологічними порушеннями при ХАІ залежно від термінів зловживання алкогольними напоями показав, що у І досліджуваній групі (5–10 років зловживання) переважають зміни, що відповідають І типу ЕЕГ за класифікацією Жирмунської Е.А.: домінує зонально-диференційований δ-ритм (8–13/с) з потилично-лобним градієнтом параметрів та середньою амплітудою (32±4) мкВ. Низько амплітудна δ-активність (5–15 мкВ) помірно виражена; θ-активність має низьку амплітуду (15–20 мкВ) та мінімальну представленість (θ-індекс у 5–10 разів нижчий порівняно із α-індексом). У 3 чоловіків (10,7 %) даної групи виявлено зміни характерні для ІІ типу ЕЕГ за класифікацією Жирмунської Е.А.: високий ступінь регулярності коливань біопотенціалів поєднується із підвищенням амплітуди хвиль (α – до 100 мкВ, δ – до 70 мкВ).

У хворих ІІ групи (термін зловживання спиртними напоями знаходився в межах 10–15 років) переважають ЕЕГ ІІІ типу: домінує δ-активність середньої та високої частоти (20–30/с) з амплітудою (68±4) мкВ, β-ритм з амплітудою (6±2) мкВ. Різко знижений α-індекс (у 5–20 разів порівняно із І типом). Дещо підвищений (порівняно із І типом) вміст повільних хвиль та зростання їх амплітуди (до 25–35 мкВ). Патологічні феномени зустрічаються у 4 чоловіків (8 %) із даної групи обстежуваних.

У ІІІ досліджуваній групі, де зловживали алкоголем понад 15 років переважали ЕЕГ ІV-го та V-го типів (за класифікацією Жирмунської Е.А.): домінування високоамплітудних (96±8) мкВ повільних δ- та θ-ритмів (у 5–10 разів більше порівняно із І типом) з наявністю локальних та дифузних патологічних феноменів, пароксизмальних розрядів у 24 обстежуваних даної групи (63,2 %).

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що збільшення термінів зловживання алкогольними напоями достовірно ($p<0,05$) супроводжується більш глибшими змінами стану біоелектричної активності головного мозку у хворих з неврологічними порушеннями на тлі ХАІ.

ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ У ХВОРИХ НА ВТОРИННІ ДИЛАТАЦІЙНІ КАРДІОМІОПАТІЇ

©І. А. Юзич, Ю. Г. Кияк, Л. Є. Лаповець

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Мікроальбумінурія (МАУ) – це симптом, що характеризується наявністю альбумінів у сечі. Вона є одним із найбільш вірогідних маркерів кардіоренальних взаємозв'язків і визначається як рівень екскреції альбумінів з сечею від 30 до 300 мг/добу або 20–200 мкг/хв, а також як концентрація альбумінів у ранковій порції сечі 30–300 мг/л. Наростання МАУ і розвиток макроальбумінурії корелює із підвищенням кардіоваскулярного ризику, що загрожує появою фатальних ускладнень.

Мета дослідження – з'ясувати наявність МАУ у хворих з вторинними дилатаційними кардіоміопатіями (ДКМП), а також встановити її зв'язок з їх етіологічними факторами.

Матеріали і методи. Обстежено 42 пацієнти з вторинними ДКМП. Серед них було 34 чоловіки і 8 жінок, віком 60,3±12,5 років. У всіх пацієнтів було проаналізовано скарги, анамнез захворювання і життя; з'ясовано наявність професійних шкідливостей (зварювання, пайка, контакт з леткими хімічними речовинами і важкими металами) та шкідливих звичок; проведено ЕКГ та ехокардіографію. Визначення МАУ проводилось напівкількісним експрес-методом за допомогою тест-смужок Multistix® 8SG у ранковій сечі на 2-ий день госпіталізації. Оцінка проводилась за наступними критеріями: «негативний», «сліди альбумінів» (150 мг/л), «мікроальбумінурія» (300 мг/л) та «макроальбумінурія» (1000 мг/л і більше). Хворі були розділені на 4 групи відповідно до виду вторинної ДКМП: алкогольного ґенезу (n=9), токсичного ґенезу (n=11), ендокринного ґенезу (n=6) та змішаного (n=16). У дослідження не включали пацієнтів із запальними захворюваннями нирок.

Результати. У більшості пацієнтів (n=38, 90,48 %) з вторинними ДКМП було виявлено протеїнурію. У хворих з ДКМП алкогольного ґенезу в 6 осіб (66,67 %) було діагностовано МАУ, а у 3-х (33,33 %) результат був негативним. У пацієнтів з токсичною ДКМП МАУ було встановлено у 7-и (63,64 %), у 3-х (27,27 %) була наявна макроальбумінурія і лише у одного (9,09 %) результат був негативним. В усіх пацієнтів із діабетичною ДКМП було виявлено альбуміни у сечі, при чому у 2-х (33,33 %) це була макроальбумінурія, а у решти (n=4, 66,67 %) – МАУ. При ДКМП змішаного ґенезу у 13 осіб (81,25 %) було діагностовано МАУ, у 2-х (12,50 %) – макроальбумінурію і у лише одного (6,25 %) результат був негативним. Крім того, при аналізі шкідливих звичок було встановлено, що МАУ спостерігалась у всіх пацієнтів, які зловживали тютюнопалінням. При аналізі кореляційних зв'язків між показниками ехокардіографії та МАУ у підгрупі пацієнтів з систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду <40 %) спостерігався сильний зворотній зв'язок між фракцією викиду та показниками МАУ ($p<0,05$).

Висновки: МАУ частіше зустрічається у пацієнтів з ДКМП діабетичного, токсичного ґенезу, а також при поєднанні декількох шкідливих факторів. У пацієнтів з систолічною дисфункцією лівого шлуночка наявний сильний зворотний зв'язок між величиною МАУ та фракцією викиду.

УДК 615.33:615.2:615.9

МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНІЙ ГІПОКСІЇ ТА ПРИ ДІЇ КРАТАЛУ

©І. Ю. Яковлєва, І. С. Чекман, І. Ф. Белєнічев, Н. О. Горчакова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

В Україні впроваджений в медичну практику препарат кратал, що випускається НВЦ Борщагівських ХФЗ, до складу якого входить таурин, густий екстракт глоду та екстракт собачої кропиви. Кратал антиоксидантну, мембрано протекторну, антигіпоксичну дію, поліпшує енергетичний обмін. Попередніми дослідженнями встановлений метаболітотропних захисний вплив діючої речовини краталу – таурину на біохімічні показники в тканинах мозку при циркуляторній гіпоксії.

Мета дослідження: визначити вплив краталу на біохімічні показники енергетичного обміну тіолдисульфідної системи та маркери енергетичного обміну окислювальної модифікації білків в тканинах головного мозку при циркуляторній гіпоксії.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти проведені на білих щурах обох статей лінії Вістар масою 180-220 г. Гостру циркуляторну гіпоксію моделювали двобічною оклюзією загальних сонних артерій. В мозковій тканині щурів визначали маркери окислювальної деструкції білків – альдегід фенілгідразони (АФГ), кетофенілгідразони (КФГ), показники енергетичного обміну (рівень АТФ, малату, лактату; ізоцитрату, активність сукцинатдегідрогенази (СДГ)), цитохром-С-оксидази (ЦХО); тіолдисульфідної системи (вміст цистеїну, метіоніну, гомоцистеїну) загально прийнятими методами. Утворення мітохондріальної пори (МП) визначали спектрофотометрично за зниженням світолопоглинання при 540 нм при внесенні 200 мкмоль/л $CaCl_2$. Потенціал внутрішньої мембрани мітохондрій визначали за зміною інтенсивності флуоресценції сафраніну О. Кратал вводили внутрішньошлунково за допомогою зонду протягом 4 діб після відтворення гіпоксії в умовно терапевтичній дозі 50 мг/кг.

Результати дослідження: встановлено, що при циркуляторній гіпоксії в тканинах мозку щурів зростають показники окислювальної модифікації білків (рівень АФГ, КФГ). Розвивається дефіцит енергетичних ресурсів на фоні дискоординації реакції циклу Кребса (пониження рівня АТФ, малату, пірувату, ізоцитрату, активності СДГ, ЦХО) на фоні комплексного підвищення рівня лактату. Крім того, порушувалося співвідношення показників тіолдисульфідної системи – понижувався рівень цистеїну і метіоніну при підвищенні вмісту гомоцистеїну. Під дією гідроксил-радикалу та при порушенні енергетичного обміну, коли виникають умови для перенавантаження іонами кальцію, індукується утворення МП у внутрішній мембрані мітохондрій, а також експресія та вихід в цитозоль проапоптичних білків. Кратал проявляв нейропротекторний ефект за рахунок антиоксидантної дії, зменшуючи вміст показників окислювальної модифікації білків, позитивно впливав на показники тіолдисульфідної системи, що підтверджується підвищенням вмісту амінокислот з відновленими тіольними групами – цистеїну, метіоніну та зниженням вмісту гомоцистеїну. Кратал лише викликав тенденцію до підвищення вмісту АТФ, його енерготропна дія при циркуляторній гіпоксії реалізувалася за рахунок нормалізації рівня показників гліколізу та циклу Кребса (вміст показників малату, ізоцитрату, лактату, активність СДГ, ЦХО). Кратал має мітопротекторну дію, запобігає утворенню мітохондріальної пори, відновлює мембранний потенціал, хоча не до контрольних значень.

Висновки. Метаболітотропна дія краталу при циркуляторній гіпоксії подібна впливу його діючої речовини таурину та проявляється нормалізацією показників окислювальної модифікації білків, тіолдисульфідної системи та енерготропною дією.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ІНГІБУВАННЯ ПОЛІ(АДФ-РИБОЗО) ПОЛІМЕРАЗИ (ПАРП) МАЄ ЦИТОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОКОМПЛЕКСНОЇ ПАТОЛОГІЇ

©Р. І. Янчій, Т. М. Бризгіна, А. П. Литвиненко, С. І. Павлович, В. С. Сухіна, Т. В. Мартинова, Н. Г. Грушка, Н. В. Макогон

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Імунні комплекси (ІК) відіграють важливу роль в патогенезі широкого спектра автоімунних, запальних та інфекційних хвороб. В аспекті вивчення механізмів даної патології і пошуку нових терапевтичних стратегій перспективним є дослідження ядерного ферменту ПАРП-1. Він активується при розривах ДНК і забезпечує посттрансляційну модифікацію білків, що регулює різні клітинні процеси. Однак за надмірної активації ПАРП-1 може призводити до ушкодження тканин. Його патогенетичну роль доведено при різних імунозапальних захворюваннях. Участь ПАРП-1 в запаленні пов'язана як з посиленням некрозу, так і з активацією прозапальних генів. Останнім часом було встановлено протективну дію інгібіторів ПАРП на моделях ряду запальних і автоімунних захворювань, що дало підстави для їх клінічних випробувань, проте за умов імунокомплексної патології ефект фармакологічного інгібування ПАРП не вивчався. Метою даної роботи було дослідити дію інгібітора ПАРП 4-гідроксиквіназоліна (4-ГК) на утворення ІК, життєздатність та загибель клітин за умов моделювання системного імунокомплексного ушкодження у мишей.

Модель ІК патології відтворювали шляхом імунізації мишей лінії СВА бичачим сироватковим альбуміном (шестикратно, раз на тиждень). Це спричиняло посилення клітинних і гуморальних імунних процесів, утворення ІК, їх відкладання в селезінці, печінці, нирках, аорті, матці та призводило до патологічних змін у тканинах. Імуноцитохімічним методом з використанням антитіл до полі-АДФ-рибози (продукту ПАРП) встановлено, що за умов імунізації відбувалася активація ПАРП: зростав середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) забарвлення ядер клітин, зокрема клітин лімфовузлів (в 3,1 рази, $P<0,001$) і матки (в 3,4 рази, $P<0,001$). Ін'єкції 4-ГК (100 мг/кг, двічі на тиждень) призводили до зменшення СЦК в 2,0 та 1,9 рази в клітинах лімфовузлів і матки відповідно ($P<0,001$ в порівнянні з імунізацією в обох випадках). Таким чином, застосовані дози і схема введення 4-ГК виявилися ефективними, щоб інгібувати активацію ПАРП, викликану імунізацією. Пригнічення ПАРП супроводжувалось послабленням імунопатологічного процесу. 4-ГК знижував концентрацію ІК в сироватці на 35 % ($P<0,05$ в порівнянні з імунізацією), а також зменшував відкладання ІК в тканинах, що встановлено імунофлуоресцентним методом з використанням антитіл до IgG мишей. За умов моделювання ІК патології зменшувалася життєздатність клітин і посилювалася їх загибель як за апоптотичним, так і більшою мірою за некротичним шляхом. Застосування інгібітору ПАРП до імунізованих мишей сприяло виживанню клітин, зокрема лімфовузлів, переважно за рахунок зменшення їх некрозу більш ніж у 2 рази ($P<0,001$). При цьому не спостерігалось значних змін апоптозу, що призводило до покращення співвідношення некроз/апоптоз: контроль – 0,31±0,11, імунізація – 0,94±0,25 ($P<0,05$); імунізація + 4-ГК – 0,39±0,10 ($P<0,05$ в порівнянні з імунізацією). Це пов'язано з тим, що надмірна активація ПАРП при значних ушкодженнях ДНК призводить до вичерпання в клітинах його субстрату – $НАД^+$, а отже і АТФ, наслідком чого є некроз із виходом клітинного вмісту в тканини. Можна припустити, що послаблення імунокомплексного патологічного процесу за умов інгібування ПАРП опосередковане зменшенням некрозу, оскільки продукти некротичної загибелі є одними з найважливіших медіаторів імунопатогенезу.

Таким чином, інгібітор ПАРП 4-ГК мав виражений протективний ефект, зменшуючи утворення ІК і їх відкладання в тканинах мишей, що значною мірою обумовлено зниженням некрозу – імуногенної і прозапальної форми клітинної загибелі. Отримані дані свідчать, що активація ПАРП задіяна в механізмах розвитку імунокомплексних захворювань, а також визначають даний фермент як перспективну мішень для терапевтичних впливів.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. На сторінках журналу "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" висвітлюються огляди літератури, лекції, нові не опубліковані, наукові результати, отримані в галузі клінічної чи експериментальної медицини, висловлюються оригінальні погляди на проблему, подаються короткі повідомлення, замітки з практики. У рубриці "Події, хроніка, дати" друкується інформація про цікаві, на погляд автора, наукові явища, відомості про видатних науковців та їх здобутки, подаються статті, присвячені пам'яті медиків.

2. Статті повинні мати рекомендацію до друку з підписом керівника установи та експертний висновок про можливість відкритої публікації, завірений печаткою. Під текстом статті обов'язкові: підписи всіх авторів, а також інформація про них: місце роботи, посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові із зазначенням адреси, телефона, факса (e-mail) автора, з яким можна вести листування.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції –12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії тощо – 5 сторінок, статті до розділу "Замітки з практики" – 3 сторінки.

4. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату А4 із розміщенням 1800-2000 друкованих знаків на сторінці (поля: верхнє і нижнє – 2,5 см, ліве – 3 см, праве – 1,5 см, шрифт Times New Roman 14 пт через півтора інтервала). Надсилати необхідно 2 примірники статті та електронний варіант на CD у форматах *.doc, *.docx, *.rtf.

Рисунки слід готувати у форматах JPG, TIF, CDR, надсилати роздрукованими у двох примірниках, а також у вигляді окремого графічного файла. При скануванні слід забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати її номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

Діаграми, графіки бажано створювати у Micrososft ExceI. Невеликі за об'ємом ілюстрації можна розміщувати по ходу тексту статті.

Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation.

5. Статті треба писати з дотриманням основних вимог ДСТУ 3008-95 "Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення" за такою схемою (крім статей до розділу "Лекції", "Погляд на проблему", "Замітки з практики", "Події, хроніка, дати"):

УДК

НАЗВА РОБОТИ (великими літерами)

ініціали і прізвища авторів

повна назва установи

резюме українською мовою

ключові слова українською мовою

Вступ. (Постановка проблеми у загальному вигляді, її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх опублікованих досліджень, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, виділення невирішеної частини загальної проблеми, якій присвячена означена робота)

Мета дослідження.

Матеріал і методи дослідження. (Викладення об'єкта дослідження і методик, опис яких повинен бути достатнім для розуміння їх доцільності і можливості відтворення. У випадку проведення експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод евтаназії. Обов'язковим є зазначення методик статистичного аналізу з обґрунтуванням вибору критеріїв достовірності оцінок)

Результати й обговорення. (Викладається основний фактичний матеріал, проводиться повне обґрунтування отриманих наукових результатів, висловлення власного судження щодо одержаних результатів, його порівняння з тлумаченням подібних даних, наведених іншими авторами)

Висновки.

Перспективи подальших досліджень. (Подається бачення автора перспективності подальших шляхів до розв'язання проблеми, висвітленої у роботі)

Література (друкується в порядку згадування джерел у квадратних дужках)

НАЗВА СТАТТІ (англійською мовою, великими літерами)

ініціали і прізвища авторів (англійською мовою)

повна назва установи (англійською мовою)

резюме (англійською мовою)

ключові слова (англійською мовою)

Крім цього, окремим електронним файлом потрібно надсилати розширене англійськомовне резюме об'ємом до 2 сторінок. Його структура має повністю відповідати структурі статті зі всіма її елементами (для розміщення на сайті журналу).

6. Усі позначення фізичних величин і їх одиниць, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

7. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер згідно з списком літератури у квадратних дужках.

8. Статті до розділу "Замітки з практики" повинні стосуватися оригінальних ситуацій, які трапляються в практичній діяльності лікаря (окремі випадки нетипового перебігу захворювань, нестандартного підходу до діагностики, лікування тощо). Об'єм статті не повинен перевищувати 3 сторінки. Статті подаються за такою схемою: УДК, НАЗВА РОБОТИ (великими літерами), ініціали і прізвища авторів, повна назва установи, короткий вступ, конкретний опис клінічної ситуації, характеру проведеного лікування, його наслідків тощо і висновок щодо доцільності практичного використання набутого досвіду. Посилання на літературні джерела не обов'язкове.

9. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

11. Публікація статей платна. Вартість – 31 грн плюс ПДВ за 1800 знаків (1 стор.). Оплата здійснюється після рецензування статті, квитанція про оплату надсилається на адресу редакції.

12. Адреса редакції:

Редакція журналу "Здобутки клінічної і експериментальної медицини", видавництво ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського", майдан Волі, 1, 46001, Тернопіль, Україна.

13. Оплату за статті переказувати на розрахунковий рахунок:

Одержувач платежу: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

КОД 02010830

р/р 31252273210444 в ГУДКУ в Тернопільській обл.,

МФО 838012

"За друкування статті".