

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

Українська Академія наук національного прогресу

Проблеми екології та медицини

Том 15 №1-2 2011

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997

році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ЭПИЗОДАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ, ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Кулик В.Л., Яблучанский Н.И.3

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Перепада С.В., Моисеенко А.С., Зайцева О.В., Жуков В.И., Перепада О.В.7

К ВОПРОСУ О ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГИПЕРКИНЕЗОВ

Фернандес де Ривес С.Ф.12

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СРБ И ИЛ- 8 У ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ФАЗЫ КЛИМАКТЕРИЯ

Фролова Л.А.16

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ PCU II ГЕНУ ЛІПОПРОТЕІНЛІПАЗИ У ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Шликова О.А.22

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ШВИДКОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Марков Ю.І., Слабкий Г.О.26

АСИМЕТРИЯ РОЗПОДІЛУ ПИЛКУ АНЕМОФІЛЬНИХ РОСЛИН

Приходько О. Б., Ємець Т. І.29

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTI ПРОВІДНИКІВ ПАСАЖИРСЬКОГО СПОЛУЧЕННЯ СТАНЦІЇ ПОЛТАВА СТГО «ПІВДЕННА ЗАЛІЗНИЦЯ» ЗА УМОВ ПЕРЕВЕДЕННЯ ПОТЯГІВ НА ЕЛЕКТРОТЯГУ

**Руденко Л.А.¹, Катрушов О.В.¹, Нікітенко А.В.², Шаповаленко Н.Ю.², Сівкова Н.М.²,
Нестеренко С.І.², Бєлікова І.В.¹ 32**

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ПЕСТИЦИДНИХ ФОРМУЛЯЦІЙ, СТВОРЕНИХ НА ОСНОВІ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН СУЛЬФОКАРБАТІОНУ-К ТА КАРБЕНДАЗИМУ

**Шкарапута Л.М., Омельчук С.Т., Пельо І.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О.,
Шевченко Л.А. 36**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

МЕХАНІЗМИ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ГОРТАНІ

Гасюк Ю.А. 43

ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ II)

Кайдашев И. П., Шликова О. А., Измайлова О. В. 47

ДИСКУСІЇ

БІОЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Щербатих Л. Ю., Гольденберг Ю. М. 62

ВЕЛИКА УТРАТА

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Кулик В.Л., Яблучанский Н.И.

УДК 616.12-008.313-073.7

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА ЭПИЗОДАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ, ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Кулик В.Л., Яблучанский Н.И.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков

Фибрилляция предсердий - найбільш поширена в клінічній практиці аритмія, що зустрічається при органічних захворюваннях серця ревматичної, ішемічної природи, а також артеріальної гіпертензії. Метою роботи було вивчення закономірностей змін показників варіабельності серцевого ритму на етапах терапії пацієнтів з постійною і епізодичною фібриляцією предсердь у пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою фібриляцією предсердь у залежності від тривалості інтервалу QTc для підвищення якості її терапії. У 92 пацієнтів (59 чоловіків і 33 жінки) у віці (64±9) років вивчені закономірності змін показників варіабельності серцевого ритму на етапах терапії пацієнтів з постійною і епізодами фібриляції предсердь у пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою фібриляціями предсердь в залежності від тривалості коригованого інтервалу QT. Антиаритмічна терапія має позитивний вплив на показники варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з усіма формами фібриляції предсердь із зниженням початково високої загальної потужності спектра і частковим відтворенням її ортостатичної реакції, а також підвищенням ортостатичної реакції LF/HF при пароксизмальній і персистуючій фібриляції предсердь.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, тривалість інтервалу QTc, фібриляція предсердь, подовжений інтервал QTc.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная в клинической практике аритмия [4, 9], встречающаяся при органических заболеваниях сердца ревматической, ишемической природы, а также артериальной гипертензии [7].

Метод вериабельности сердечного ритма (BCP) при пароксизмальной и персистирующей ФП в принятой системе функциональной интерпретации спектральных показателей поцикловых колебаний частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) применим на эпизодах синусового ритма [6, 10]. Однако при постоянной ФП и на эпизодах ФП при пароксизмальной и персистирующей форме ФП его использование также диагностически информативно, если его ограничивать анализом мощностей спектров разных частот [2, 3, 5, 12].

Изменения показателей BCP на этапах терапии пациентов с постоянной, а также на эпизодах ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в зависимости от продолжительности корригированного интервала QT (QTc) ранее не изучались

Целью работы является изучение закономерностей изменений показателей BCP на этапах терапии

пациентов с постоянной и эпизодах ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в зависимости от продолжительности QTc для повышения качества ее терапии.

Материалы и методы исследования

На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» обследовано 92 пациента с ФП (59 мужчин и 33 женщины) в возрасте (64±9) лет. У 12 пациентов была пароксизмальная, у 20 – персистирующая и у 60 – постоянная ФП. Средняя продолжительность ФП на момент обследования составила (7±6) лет. Артериальная гипертензия наблюдалась у 79, ишемическая болезнь сердца – у 41 пациента. У 82 пациентов были симптомы сердечной недостаточности (СН).

Диагноз ФП устанавливался согласно Рекомендациям Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов 2010 года [10].

Критериями включения являлись постоянная, пароксизмальная или персистирующая ФП, возраст пациентов в интервале 20-90 лет.

Критериями исключения были стабильная стенокардия напряжения IV ФК, ОИМ, СН IV ФК, возраст до 20 и более 90 лет.

Спектральный анализ ВСР (СА ВСР) (в группе пароксизмальной и персистирующей ФП на эпизодах фибрилляции) проводился с использованием компьютерной диагностической системы «CardioLab+» путем регистрации ЭКГ во втором стандартном отведении, последовательно, в клиностазе и ортостазе. СА ВСР проводили по методу быстрого преобразования Фурье RR интервалов средних 5 минут из 7-ми минутной записи. Определяли общую мощность спектра (TP), ms^2 как меру общего уровня регуляции, а также соотношение LF/HF (LF/HF), безразм., как меру симпатовагального баланса.

Для измерения QT и диагностирования ФП проводилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+» (ХАИ-Медика). Измерение QT проводилось на ЭКГ в трех последовательных комплексах от начала зубца Q до возврата нисходящего отрезка зубца T к изолинии в отведениях II, V5 и V6, с последующим выбором максимального измеренного значения. QTc вычисляли по формуле $QTc = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$ Фермингемского исследования для пациентов с ФП [9].

Были выделены следующие классы продолжительности QTc: нормальный (320-440 мс) и удлинённый

(> 440 мс) [8]. Пациентов с укороченным QTc (< 320 мс) в нашем исследовании не было.

Диагноз и терапия ФП основывались на Рекомендациях Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины (2010) [1]. По требованию назначались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, статины, диуретики, нитраты. Для профилактики тромбозов рекомендовался прием антитромботических и антикоагулянтных препаратов (ацетилсалициловая кислота, варфарин, синкумар). Показатели оценивались до лечения, через 6 и 12 месяцев после начала терапии.

Данные заносились в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки LF/HF использовались параметрические критерии (среднее значение – M и стандартное отклонение – sd). Для TP выбирались максимальные и минимальные значения в каждой из подгрупп с расчетом 25, 50 и 75 перцентилей. Расчет показателей производился с помощью Microsoft Excel и SPSS 15.0 для Windows.

Результаты и их обсуждение

TP и LF/HF у пациентов с постоянной, пароксизмальной и персистирующей ФП (на эпизодах фибрилляции) на этапах терапии в зависимости от продолжительности QTc представлены в таблице.

Таблица

TP, ms^2 и LF/HF, безразм. на этапах терапии у пациентов с постоянной ФП, пароксизмальной и персистирующей ФП на эпизодах ФП (Min, Max, %, M±sd)

Этапы терапии	Этапы иссл-я	Показатели		Форма ФП			
				Постоянная		Парокс. и персист.	
				норм QTc	удлин. QTc	норм QTc	удлин. QTc
До лечения	клиностаз	TP, ms^2	Min	9997.1	7676	1244.4	6951
			Max	93417.6	52298.2	60438.2	50101.6
			Процентили	25	10320.3	8340.3	7997.8
		Процентили	50	15901.5	22307.7	14091	32147.1
			75	27686	36264.5	21445.7	36797.7
		LF/HF, безразм.		0.6±0.4	0.6±1.1	0.7±0.7	0.5±0.1
	ортостаз	TP, ms^2	Min	8311.3	8214	2311.3	7276.3
			Max	77652.5	58979.2	64471.7	51741.8
			Процентили	25	6948.6	3596.4	20277.6
		Процентили	50	12807.2	28077.3	35228.9	25523.4
			75	19160.7	35980.7	59050.9	33512
		LF/HF, безразм.		0.7±0.2	0.6±0.8	0.7±0.7	0.6±0.2
6 месяцев	клиностаз	TP, ms^2	Min	4875.3	5062.2	2151	7811.9
			Max	60701	35475.1	19283	23559
			Процентили	25	9259.9	7252.4	3752.7
		Процентили	50	10590.8	18983.1	8792.8	16885.5
			75	16357.6	31962.8	15692.4	21872.2
		LF/HF, безразм.		0.5±0.1	0.5±0.4	0.7±0.7	0.6±0.2
	ортостаз	TP, ms^2	Min	2218.7	4930.1	2014.6	7393.3
			Max	34159.8	10679.4	13046	12929.9
			Процентили	25	4747.2	6133.4	3552.7
		Процентили	50	6401.3	8420.9	4115.7	10161.6
			75	9226.1	9833.7	11837.5	11545.8
		LF/HF, безразм.		0.5±0.3	0.5±0.4	1.1±0.6	0.8±0.3
1 год	клиностаз	TP, ms^2	Min	3657.5	6415	2081.3	5247.8
			Max	22577	20762.6	18449.5	20579.6
			Процентили	25	5273.6	16249.2	3804.5
		Процентили	50	11816.4	20083.3	5246.1	12439.2
			75	18292.1	20422.9	16964.7	18974.5
		LF/HF, безразм.		0.5±0.1	0.6±0.2	0.9±0.5	0.8±0.4
	ортостаз	TP, ms^2	Min	3144.1	5347.5	1642.2	4147.8
			Max	16815	18876.2	12859.7	15792.1
			Процентили	25	4313.7	13694	4916.6
		Процентили	50	9384.5	15743.4	7250.4	11549.8
			75	12267.5	18309.8	11262.5	13477.4
		LF/HF, безразм.		0.5±0.2	0.5±0.4	1.3±0.6	1.1±0.2

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – в текущих значениях между подгруппами на соответствующих этапах исследования;

** $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – между значениями в подгруппах в клиностазе и ортостазе;*

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$ – между значениями в подгруппах на соответствующих этапах терапии

До начала терапии максимальная ТР в группах постоянной и пароксизмальной и персистирующей ФП была выше в подгруппе нормального QTс, минимальная – в группе постоянной ФП выше в подгруппе нормального QTс, в группе пароксизмальной и персистирующей – выше в подгруппе удлиненного QTс. Максимальная и минимальная ТР в обеих подгруппах была выше в группе постоянной ФП, чем в группе пароксизмальной и персистирующей ФП. При этом максимальная ТР в обеих группах значительно превышала верхнюю границу нормы как в подгруппе нормального так и в подгруппе удлиненного QTс. Минимальная ТР была в пределах нормальных значений [6] лишь в подгруппе нормального QTс в группе пароксизмальной и персистирующей ФП. В других случаях она превышала верхнюю границу нормы для синусового ритма (СР) более чем в 2 раза. При переходе в ортостаз максимальная и минимальная ТР снизилась в подгруппе нормального QTс в группе постоянной ФП. Степень снижения ТР составила 17 и 28%, соответственно, являясь недостаточной по физиологическим нормативам [6]. В остальных случаях максимальная и минимальная ТР при переходе в ортостаз увеличилась, что является нефизиологичной реакцией [6].

Исходно, соотношение LF/HF было низким в подгруппах нормального и удлиненного QTс как группы постоянной, так и группы пароксизмальной и персистирующей ФП. При переходе в ортостаз LF/HF осталось без изменений в обеих подгруппах обеих групп ФП.

В течение года терапии в подгруппах нормального и удлиненного QTс как в группе постоянной ФП, так и в группе пароксизмальной и персистирующей ФП наблюдалось уменьшение максимальной и минимальной ТР без сохранения исходного соотношения в подгруппах.

По итогам терапии, ортостатическое снижение максимальной ТР в подгруппе нормального QTс как в группе постоянной ФП, так и в группе пароксизмальной и персистирующей ФП приблизилось к нижней границе нормы (26 и 31%, соответственно), однако не достигло ее. Ортостатическое снижение максимальной ТР в подгруппе удлиненного QTс в группе постоянной, а также в группе пароксизмальной и персистирующей ФП составило 10 и 24%, соответственно. Ортостатическое снижение минимальной ТР в подгруппах нормального и удлиненного QTс при всех формах ФП было небольшим: в группе постоянной ФП, в подгруппе нормального QTс – 17%, в подгруппе удлиненного – 15%; в группе пароксизмальной и персистирующей ФП, в подгруппе нормального QTс – 22%, в подгруппе удлиненного – 21%.

В течение года LF/HF осталось без изменений в группе постоянной ФП и несколько увеличилось в группе пароксизмальной и персистирующей ФП. По итогам терапии ортостатическое повышение LF/HF отмечено в группе пароксизмальной и персистирующей ФП. В группе постоянной ФП ортостатическая реакция LF/HF отсутствовала.

Обнаруженные в нашем исследовании высокая ТР у пациентов с ФП, превышающая в несколько раз верхнюю границу нормы для СР, и широкий диапазон

ее колебаний сопоставимы с данными [2, 5, 6]. Более высокие значения максимальной и минимальной ТР в группе постоянной ФП по сравнению с таковыми в группе пароксизмальной и персистирующей ФП возможно связаны с более выраженным отрицательным воздействием постоянной ФП на регуляторные процессы у таких пациентов. Обнаруженное в нашем исследовании незначимое ортостатическое снижение ТР в подгруппе нормального QTс в группе постоянной ФП, а также наличие неправильной ортостатической реакции в остальных случаях сопоставимо с результатами [3], в котором оценка ортостатических реакций ТР проводилась без учета продолжительности QTс.

В литературе отсутствуют данные относительно изменений показателей ВСР у пациентов с постоянной ФП и на эпизодах ФП - с пароксизмальной и персистирующей ФП на этапах терапии в зависимости от продолжительности QTс. Наши данные о снижении максимальной и минимальной ТР на этапах терапии в группе постоянной и группе пароксизмальной и персистирующей ФП являются новыми и объясняются положительным влиянием антиаритмической терапии на регулярность желудочковых сокращений.

Полученные нами данные по итогам терапии об увеличении LF/HF в группе пароксизмальной и персистирующей ФП (более выраженное в подгруппе нормального QTс, чем в подгруппе удлиненного) при переходе в ортостаз, сопоставимы с данными [5, 12] в которых продолжительность QTс не учитывалась. Эти данные, возможно, объясняются положительным влиянием терапии на баланс быстрой и медленной можностей частот ВСР и указывают на обратимость, вызванных ФП, регуляторных нарушений. Отсутствие, по итогам терапии, ортостатической реакции LF/HF в группе постоянной ФП мы склонны объяснять наличием выраженных регуляторных нарушений у таких пациентов.

Выводы

1. У пациентов с постоянной и пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий на эпизодах фибрилляции общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма характеризуется крайне высокими значениями и широким диапазоном колебаний, будучи более высокой при постоянной. Правильная, хотя и низкая, ортостатическая реакция общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма наблюдается только у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий и нормальной продолжительностью QTс.

2. Вне зависимости от формы фибрилляции предсердий на эпизодах фибрилляции отмечается низкое LF/HF вне зависимости от продолжительности QTс. Ортостатическое повышение LF/HF, более сильное при нормальном QTс, у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий свидетельствует о возможности частичного сохранения у них регуляторных влияний на вариабельность сердечного ритма.

3. Антиаритмическая терапия оказывает положительное влияние на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов со всеми формами фибрилляции предсердий со снижением исходно высокой

общей мощности спектра и частичным восстановлением ее ортостатической реакции, а также повышением ортостатической реакции LF/HF при пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий.

Перспективы последующих исследований

Представляется целесообразным исследование других показателей variability сердечного ритма у пациентов с различной продолжительностью QTc и фибрилляцией предсердий для дальнейшего улучшения качества ее контроля.

Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов. – 2010. – Режим доступа: <http://www.strazhesko.org.ua/showNews.php?id=66>
2. Долгова И.В. Спектральный анализ variability сердечного ритма у больных с мерцательной аритмией / И.В. Долгова, Н.И. Яблучанский, Л.А. Мартимьянова и др. // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н.Каразина, серия "Медицина". – 2001. – №523. – С. 35–39.
3. Мартимьянова Л.А. Variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей и постоянной фибрилляцией предсердий : Дис... канд. мед. наук: 14.01.11 / Харьковский национальный ун-т им. В.Н.Каразина. — Х., 2003. — 172л. — Библиогр.: л. 155-172.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За редакцією проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка – К.: ПП ВМБ, 2007. – 128 с.

5. Яблучанский Н.И. Сердечная недостаточность и variability сердечного ритма при мерцательной аритмии / Н.И. Яблучанский, Л.А. Мартимьянова // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №1. – С.49–52.
6. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Variability сердечного ритма в помощь практикующему врачу. Для настоящих врачей. Харьков, 2010, 131 с.
7. Choi M. Paroxysmal atrial fibrillation developed during incomplete epidural anesthesia / M. Choi, H. Shin, S. Choi et al. // Korean Journal of Anesthesiology. – 2010. – №59. – P. 58-61
8. Goldenberg I. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal" / I. Goldenberg, A. Moss, W. Zareba // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2006. – №17. – P. 333–336.
9. Neuberger H. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H. Neuberger, C. Mewis, D. Veldhuisen et al. // European Heart Journal. – 2007. – №28. – P. 2568 – 2577.
10. Oliveira M. Alterations in autonomic response head-up tilt testing in paroxysmal atrial fibrillation patients: a wavelet analysis / M. Oliveira, N. da Silva, A. Timóteo et al. // Rev Port Cardiology. – 2009. – №28. – P. 243–257.
11. Sagie A. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) / A. Sagie, M. Larson, R. Goldberg et al. // American Journal of Cardiology. – 1992. – №71. – P. 797–801.
12. Wen Z. Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter / Z. Wen, S. Chen SA, C Tai et al. // Journal American College of Cardiology. – 1998. – №31. – P. 602-607.

Summary

DURATION OF THE CORRECTED QT INTERVAL AND HEART RATE VARIABILITY BY ATRIAL FIBRILLATION DURING TREATMENT OF PATIENTS WITH PERMANENT, PAROXYSMAL AND PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

V.L. Kulik, N.I. Yabluchansky

Key words: heart rate variability, the duration of the interval QTc, atrial fibrillation, extended QTc interval.

Atrial fibrillation is the most widespread type of arrhythmia in clinical practice. It occurs by organic heart diseases of rheumatic, ischemic nature, as well as arterial hypertension. The aim of the research was the investigation of regular changes in indices of heart rate variability at the stages of therapy of constant and episodic atrial fibrillation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation depending on the duration of QTc interval in order to improve the quality of therapy. We have examined the patterns of changes in heart rate variability indices on the stages of therapy in patients (92 patients: 59 males and 33 females, aged 64±9) with permanent and episodic atrial fibrillation (AF) in patients with paroxysmal and persistent AF, depending on the duration of the QTc. Antiarrhythmic therapy has positive effect on heart rate variability in patients with all forms of atrial fibrillation with a decrease of initially high total spectrum power and partial restoration of its orthostatic reaction, as well as increase of LF/HF orthostatic reactions by paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

Ministry of Public Health of Ukraine

Kharkiv National University named after V.N. Karazin

Матеріал надійшов до редакції 3.03.2011 р.

© Перепадя С.В., Моисеенко А.С., Зайцева О.В., Жуков В.И., Перепадя О.В.
УДК 616.351-006-089

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Перепадя С.В., Моисеенко А.С., Зайцева О.В., Жуков В.И., Перепадя О.В.

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Метою роботи було вивчення стану неспецифічної та специфічної імунологічної резистентності у хворих на рак прямої кишки (РПК). У хворих на РПК (n=54) при різних стадіях (I-IV) онкопроцесу неспецифічна імунологічна резистентність організму вивчалася на основі визначення фагоцитарної активності нейтрофілів, стану аутофлори й бактерицидності шкіри, показників білої та червоної крові й вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів. Специфічну імунологічну резистентність, вивчали шляхом дослідження у сироватці крові загальної популяції Т-лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів і Т-супресорів, вмісту природних клітин кілерів і В-лімфоцитів. Встановлено підсилення зросту аутофлори і бактерицидності шкіри, перерозподіл у сироватці крові спектра циркулюючих імунних комплексів, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, зсув у показниках білої й червоної крові. Виявлено інгібування клітинної ланки імунної системи та міжклітинних медіаторних взаємодій. Виявлено формування імунологічної недостатності клітинної і гуморальної ланки імунної системи, що потребує проведення антиоксидантної, антитоксичної і імунологічно іспрямованої корекції при лікуванні хворих на РПК.

Ключові слова: рак прямої кишки, неспецифічна і специфічна імунологічна резистентність.

Физиологической функцией иммунной системы является защита организма от бактерий, вирусов, грибов, паразитарных инфекций и веществ, несущих признаки генетически-чужеродной информации [9]. На клеточном уровне иммунную систему можно рассматривать как совокупность лимфоцитов, макрофагов, дендритных, эпителиальных клеток Лангерганса и циркулирующих клеток крови и лимфы. В центральных лимфоидных органах человека (тимус, красный костный мозг) постоянно происходят пролиферация, дифференцировка и созревание лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов. Эти процессы обеспечивают поддержание клеточного состава лимфоидных органов и изменение иммунокомпетентности лимфоцитов, соответственно поступающим в организм антигенам. В периферических лимфоидных органах (лимфоузлах, селезенке и др.) завершается антигензависимая дифференцировка иммунокомпетентных клеток, что позволяет осуществлять контроль морфологического и функционального состояния и равновесия всех клеток целостного организма, а также уничтожать генетически чужеродный материал, обладающий антигенными свойствами, в том числе, и опухолевые клетки [1]. В последнее время ученые все более склонны рассматривать именно иммунологическую теорию развития опухолей как универсальную [2-5,7]. Несомненным ее достоинством является интегрирующее положение по отношению ко всем прежним научным гипотезам, объясняющим закономерности злокачественного роста. Сегодня иммунологическая теория в онкологии доминирует по числу приверженцев и количеству опытов, направленных на выяснение иммунологических механизмов развития канцерогенеза. Между тем, вопрос о том, что первично: опухолевый процесс или формирование иммунологической недостаточности, имеет фундаментальное значение в биологии, медицине и онкологии. Если первична имму-

нодепрессия, то изучение иммунологии опухолей может способствовать решению проблемы и выработке мер профилактики, но когда дело обстоит наоборот, то констатация иммунологической несостоятельности онкологических больных со злокачественными опухолями может иметь не большее значение, чем наличие лейкоцитоза и высокой СОЭ, которые характерны для воспалительных заболеваний, но не объясняют их сущность.

Существует много данных в защиту как одной, так и другой точки зрения. Так, некоторые авторы отмечают, что иммунологические изменения в тканях при малигнизации являются наиболее тонким отображением биохимических сдвигов в клетке [2,3]. Поэтому, появление иммунологических изменений является следствием, а не причиной ее трансформации. Убедительные последователи изучения роли иммунологических процессов в канцерогенезе утверждают, что первичным является появление иммунологического дефицита, то есть нарушение иммунологической напряженности, вызванной злокачественной мутацией клетки или этиологическими факторами. Вторичным является действие онкогенных факторов, которые вызывают бесконтрольный рост клеток, что приводит в организме к нарушению иммунологического контроля. Онкогенные факторы при этом вызывают подавление иммунной защиты организма, и только в данных условиях возможна злокачественная пролиферация клеток. Из этого следует, что судьба опухоли определяется силой и эффективностью иммунного ответа организма на опухолевый рост [5]. По мнению других авторов [2,5], первичным является трансформация нормальной клетки под влиянием онкогенных факторов в опухолевую, а вторичным – развитие иммунологической реакции на нее.

Однако, это отнюдь не значит, что иммунная система не принимает участие в механизмах развития

канцерогенеза и противораковой защиты организма. Из этого следует, что современные достижения по проблеме изучения иммунологии опухолей не снимают противоречия других теорий развития канцерогенеза, в связи с чем и не могут претендовать на роль интегрирующей науки. Это не означает, что следует отказаться от дальнейшего изучения иммунологических механизмов формирования онкопатологии, так как только в кооперативном взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной системы обеспечивается гомеостаз организма.

Целью работы явилось изучение состояния неспецифической и специфической иммунологической резистентности у больных раком прямой кишки, обоснование патогенетической терапии и прогноза выздоровления.

Материалы и методы исследования

Программа исследования предусматривала изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных раком прямой кишки (РПК) по показателям оценки специфической и неспецифической резистентности организма. Клинико-диагностические и лабораторно-инструментальные методы подтвердили у $n=54$ пациентов (29 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 43 до 68 лет наличие данной патологии. Среди больных первая (I) стадия обнаружена у 6 человек (4 мужчины, 2 женщины), вторая (II) – у 8 (5 мужчин, 3 женщины), третья (III) – у 33 (17 мужчин, 16 женщин) и четвертая (IV) – у 7 пациентов (3 мужчины, 4 женщины). Больные с IV стадией развития опухолевого процесса были включены в группу больных с неоперабельным РПК. Условно здоровые пациенты (8 женщин, 9 мужчин) были аналогичного возраста и представляли собой группу сравнения ($n=17$).

Неспецифическая иммунологическая резистентность организма изучалась на основании определения фагоцитарной активности нейтрофилов, состояния аутофлоры и бактерицидности кожных покровов, показателей белой и красной крови и содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Общепринятыми клиническими методами исследовалось содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина и метгемоглобина в крови и ЦИК в сыворотке крови [4,6]. При определении фагоцитарной активности нейтрофилов оценивали интенсивность поглощения микробов, процент фагоцитоза, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, процент и индекс переваривания по отношению к золотистому стафилококку (штамм 209). В каждом отпечатке просматривали 100 нейтрофилов и отмечали количество фаго-

цитирующих нейтрофилов, у которых определяли число поглощенных и переваренных микробов [7]. При оценке состояния аутофлоры и бактерицидности кожи использовался метод Н.Н. Клемпарской [3]. Состояние клеточного и гуморального иммунитета, характеризующее специфическую иммунологическую резистентность, изучали путем исследования в сыворотке крови общей популяции Т-лимфоцитов ($CD3^+$), субпопуляций Т-лимфоцитов – Т-хелперов ($CD4$) и Т-супрессоров ($CD8$), содержания естественных клеток киллеров ($CD16$) и В-лимфоцитов ($CD19$) с использованием моноклональных антител ($CD3^+$, $CD4$, $CD8$, $CD16$ и $CD19$) иммунофлуоресцентным методом [8]. Гуморальное звено иммунной системы оценивалось по содержанию фактора некроза опухолей (ФНО- α) и иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа и диагностической тест-системы фирмы «Протеиновый контур» (С.-Петербург, Россия). Все исследования проводились в первый или второй день госпитализации, после чего больные получали иммуномодулирующую, антиоксидантную, антиоксисекую терапию, продолжительность три недели. Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту-Фишеру.

Результаты и их обсуждение

Изучение состояния белой и красной крови у больных РПК (табл. 1) обнаружило снижение содержания эритроцитов при II стадии заболевания на 21,2%, при III – на 31% и IV – на 35% по сравнению с группой «условно здоровые». Эти результаты коррелировали с уменьшением гемоглобина на 29%; 45,2% и 54%, соответственно при II, III и IV стадиях опухолевого процесса. В зависимости от стадии канцерогенеза наблюдалось существенное повышение уровня метгемоглобина. Увеличение содержания метгемоглобина на фоне ингибирования эритропоэза может быть связано с усилением аутоинтоксикации, изменением структуры макромолекул и, как следствие, развитием гипохромной анемии, особенно при III и IV стадиях онкопатологии. Со стороны белой крови отмечалось снижение количества лейкоцитов только при III и IV стадиях заболевания. Полученные данные свидетельствуют, что безъядерные клетки (эритроциты), у которых значительно снижены репаративные и восстановительные синтезы, являются более чувствительными в условиях развития РПК. Вместе с тем следует отметить, что различий в динамике белой и красной крови между полами обнаружено не было.

Таблица 1
Состояние белой и красной крови у больных раком прямой кишки

Группа наблюдения	Показатели, $M \pm m$			
	Эритроциты (г/л)	Лейкоциты (г/л)	Гемоглобин (ммоль/л)	Метгемоглобин (%)
Условно здоровые	$5,20 \pm 0,36$	$6,30 \pm 0,44$	$13,5 \pm 1,26$	$3,10 \pm 0,25$
Больные: РПК I-стадия	$5,10 \pm 0,46$	$6,42 \pm 0,53$	$11,48 \pm 1,34$	$8,40 \pm 0,36^*$
РПК II-стадия	$4,13 \pm 0,28^*$	$6,10 \pm 0,38$	$9,32 \pm 0,84^*$	$14,80 \pm 0,31^*$
РПК III-стадия	$3,65 \pm 0,32^*$	$5,26 \pm 0,23^*$	$7,40 \pm 0,65^*$	$25,13 \pm 2,25^*$
РПК IV-стадия	$3,4 \pm 0,27^*$	$4,7 \pm 0,38^*$	$6,20 \pm 0,83^*$	$35,32 \pm 2,76^*$

Примечание: * различия с группой «условно здоровые» достоверные, $p < 0,05$.

Определение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных выявило снижение содержания крупномолекулярных и увеличение кон-

центрации средне- и низкомолекулярных ЦИК по сравнению с группой наблюдения (табл.2). Так, при II, III и IV стадиях РПК отмечалось соответственно умень-

нышение уровней крупномолекулярных ЦИК на 30,3%; 44% и 55,4%. Выявлен резкий рост концентраций среднемoleкулярных ЦИК: на 170%, 241,6% и 262,5% при II, III и IV стадиях заболевания, содержание мелкомoleкулярных ЦИК увеличивалось при соответствующих стадиях канцерогенеза на 58%, 75% и 108%. Появление в больших количествах молекул средней массы и мелкомoleкулярных пептидов в сыворотке

крови, особенно при III и IV стадиях патологического процесса, является свидетельством развития эндогенной интоксикации организма и формирования мембранной патологии, тогда как снижение уровней крупномолекулярных ЦИК может отражать ингибирование синтетической продукции иммуноглобулинов и нарушение гуморального иммунитета, что подтверждается авторами [3,9].

Таблица 2
Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных раком прямой кишки

Группа наблюдения	Содержание ЦИК осажденных полиэтиленгликолем м.м 6000 (г/л), $M \pm m$		
	ПЭГ 3,5 % (крупномолекулярные ЦИК)	ПЭГ 5% (среднемoleкулярные ЦИК)	ПЭГ 6,5% (мелкомoleкулярные ЦИК)
Условно здоровые	2,35±0,27	0,24±0,006	0,36±0,09
Больные: РПК I-стадия	2,43±0,32	0,27±0,004	0,40±0,008
РПК II-стадия	1,64±0,18*	0,65±0,012*	0,57±0,007*
РПК III-стадия	1,32±0,15*	0,82±0,015*	0,63±0,013*
РПК IV-стадия	1,05±0,12*	0,84±0,08	0,75±0,02*

Примечание: * – различия с группой «условно здоровые» достоверные, $p < 0,05$.

Для обезвреживания и предупреждения проникновения в организм носителей чужеродной генетической информации в филогенезе сформировалась система защиты, включающая неспецифические (естественные, врожденные, первичные) и специфические (приобретенные, индуцируемые, вторичные) факторы резистентности. Неспецифические факторы проявляются на более ранних этапах филогенеза и онтогенеза, активны в отношении многих микроорганизмов, их существование не связано с предварительным контактом микроорганизма с патогенным субстратом. Естественная – неспецифическая иммунобиологическая резистентность организма больных РПК изучалась с использованием активности фагоцитарных клеток. В

таблице 3 представлены показатели фагоцитарной активности нейтрофилов больных и референтной группы. Как видим, не выявлено достоверных различий между группой «условно здоровые» и больными РПК с I стадией онкологического процесса. При II, III и IV стадиях наблюдалось снижение фагоцитарного числа, индекса поглощения и индекса переваривания микробов. Поглощение и переваривание стафилококков на один активный нейтрофил снижалось и имело тесную связь со стадией развития заболевания. Эти данные показывают, что при РПК происходит ингибирование клеточного звена иммунитета, выраженность которого сопряжена со стадией онкологического процесса и аутоинтоксикацией организма.

Таблица 3
Фагоцитарная активность нейтрофилов больных раком прямой кишки

Группа наблюдения	Фагоцитарное число	Индекс поглощения	Индекс переваривания	Поглощение стафилококков на 1 активный нейтрофил	Переваривание стафилококков на 1 активный нейтрофил
Условно здоровые	72,40±5,30	6,20±0,40	1,20±0,15	7,62±0,58	4,23±0,35
Больные: РПК I-стадия	69,37±3,42	5,75±0,38	1,08±0,12	7,13±0,46	3,96±0,27
II-стадия	48,96±4,28*	3,87±0,26*	0,74±0,08*	5,62±0,43*	2,74±0,16*
III-стадия	35,73±5,14*	2,98±0,32*	0,56±0,04*	4,21±0,35*	1,63±0,19*
IV-стадия	21,65±3,17*	2,43±0,33*	0,42±0,05*	2,27±0,18*	1,12±0,007*

Примечание: * – различия с группой условно здоровые» достоверные, $p < 0,05$.

Для большинства микроорганизмов, в том числе и патогенных, кожные покровы и слизистые оболочки разных органов являются барьером, препятствующим проникновению их в организм. Кожа представляет собой не только механический барьер, она обеспечивает неспецифическую резистентность организма обладает также бактерицидными свойствами, связанными с действием молочных и жирных кислот, ферментов, выделяемых потовыми и сальными железами. Поэтому микроорганизмы, не являющиеся ее постоянными обитателями, не могут в течение продолжительного времени сохраняться на коже и быстро исчезают благодаря ее бактерицидности и способности разрушать полисахаридные комплексы клеточных

мембран микроорганизмов, как сапрофитов, так и условно патогенных. В таблице 4 представлены показатели состояния аутофлоры и бактерицидности кожных покровов больных раком прямой кишки и группы «условно здоровые». Исследования обнаружили повышение уровня колонизации микрофлоры на кожных покровах больных РПК. Интенсивность развития аутофлоры была тесно сопряжена с тяжестью заболевания и стадией опухолевого процесса. Так, при РПК III стадии, количество аутофлоры увеличивалось в 3, а при IV стадии в 3,3 раза в сравнении с группой условно здоровых пациентов. На фоне повышения уровня колонизации аутофлоры отмечалось увеличение бактерицидности кожных покровов, что свиде-

льствует об ингибировании неспецифической иммунобиологической резистентности организма больных

с онкопатологией толстого кишечника.

Таблица 4
Состояние аутофлоры и бактерицидности кожных покровов больных раком прямой кишки

Группа наблюдения	Показатели, количество колоний E.Coli M±n	
	аутофлора	бактерицидность
Условно здоровые	27,3±2,1	78,2±7,4
Больные: РПК I-стадия	38,6±4,3*	125,3±8,2*
РПК II-стадия	64,7±3,8*	178,4±6,4*
РПК III-стадия	82,5±6,4*	210,8±11,7*
РПК IV-стадия	90,8±6,5*	230,4±12,6*

Примечание: * – различия с группой условно здоровые» достоверные, $p < 0,05$.

Показатели состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных РПК и референтной группы представлены в табл. 5. Выявлено отсутствие изменений в уровнях Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) и иммуноглобулинов – Ig G, Ig M при I стадии заболевания по сравнению с группой «условно здоровые». Содержание естественных клеток киллеров (CD16) в периферической крови при этом снижалось на 17%, ФНО-α – на 24%, а уровень Ig A повышался на 12,8%. У больных со II стадией канцерогенеза отмечалось еще большее снижение уровней исследуемых показателей, кроме секреторного иммуноглобулина (Ig A), концентрация которого повышалась на 63% в сравнении с данными условно здоровой группы пациентов. Значительное ингибирование клеточного и гуморального иммунитета наблюдалось при III и IV (неоперабельной) стадиях развития опухолевого процесса.

Так, при IV стадии общее количество Т-лимфоцитов снижалось в 2 раза, Т-хелперов, Т-супрессоров, Т-киллеров – более чем в 2,5 раза, В-лимфоцитов – в 1,7 раза. Фактор некроза опухоли (ФНО-α) уменьшался в сыворотке крови больных при этой стадии в 2,9 раза, а количество иммуноглобулинов (Ig G, Ig M, Ig A) – более чем в 1,8 раза.

Анализ исследования динамики этих показателей позволяет судить, что в условиях развития канцерогенеза толстого кишечника наблюдается ингибирование клеточного звена иммунной системы (макрофаги, моноциты, гистиоциты, Т-лимфоциты, дендритные клетки, фибробласты и др.) и межклеточных медиаторных взаимодействий, которые сопряжены со снижением активности гуморального звена иммунной системы, что подтверждалось значительным падением уровней В-лимфоцитов и иммуноглобулинов (Ig G, Ig M, Ig A).

Таблица 5
Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных раком прямой кишки

Показатели (пкг/мл)	Группа наблюдения, M±m				
	Больные				Условно здоровые
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	
Т-лимфоциты (CD3+)	885,6±30,8	769,4±42,5*	553,6±28,4*	458,3±16,7*	928,4±26,3
Т-хелперы (CD4)	302,4±15,6	226,7±13,4*	165,3±9,4*	125,7±5,8*	330,20±12,6
Т-супрессоры (CD8)	273,4±18,3	250,8±9,3*	159,3±8,4*	112,6±7,8*	295,6±18,2
Т-киллеры (CD16)	232,7±14,2*	176,4±8,3*	132,7±6,9*	104,3±6,5*	275,3±14,3
В-лимфоциты (CD19)	220,6±13,7	184,3±9,6*	158,5±6,7	136,4±7,2*	232,6±19,8
ФНО-α	270,3±16,2*	234,7±12,8*	182,6±17,4*	120,6±9,5*	354,2±21,7
Ig M	52,7±3,5	43,5±2,6*	35,8±1,6*	30,4±2,4*	54,3±4,5
Ig G	43,4±4,2	35,6±2,8*	27,2±2,3*	24,6±1,7*	46,7±3,4
Ig A	49,6±3,4*	62,8±5,2*	26,5±2,1*	20,5±1,3*	38,5±3,2

Примечание: * – различия с группой «условно здоровые» достоверные, $p < 0,05$.

Выводы

Таким образом, результаты исследований обнаружили ингибирование неспецифической резистентности организма у больных РПК, что характеризовалось снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и усилением бактерицидности кожных покровов при перераспределении спектра ЦИК и повышении роста аутофлоры на фоне развития эндогенной интоксикации, эритропении, лейкопении и метгемоглобинемии, особенно при неоперабельной форме опухолевого процесса. Динамика этих показателей была тесно сопряжена с формированием иммунологической недостаточности клеточного и гуморального звена иммунной системы, что требует проведения антиоксидантной, антиоксической и иммунологической

направленной коррекции при осуществлении патогенетической терапии больных РПК.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейших исследованиях планируется изучение степени эндоинтоксикации и барьерной роли слизистой тонкого и толстого кишечника у больных колоректальным раком в связи с формированием при данной патологии иммунологической недостаточности.

Литература

1. Винник Ю.А. Прогностическое значение метаболитов обмена аминокислоты L-триптофана у больных раком толстого кишечника / Ю.А. Винник, С.В. Перепада, В.И. Жуков и др. // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 93-97.

2. Гунина Л.М. Биохимические критерии ранней диагностики острого послеоперационного панкреатита у онкологических больных / Л.М. Гунина, Е.А. Федоренко // IV съезд республиканского научного общества врачей лаборантов. Новое в лабораторной диагностике болезней внутренних органов. Ворошиловград, 1989. – С. 214-215.
3. Зюсс Р. Рак: эксперименты и гипотезы / Р. Зюсс, В. Кинцель, Дж. Д. Скринберг. – М.: Мир, 1977. – 363 с.
4. Кузьмин С.Д. Биохимия лимфатического цикла опухолевых клеток / С.Д. Кузьмин. – Киев: Наукова думка, 1984. – 172 с.
5. Олейник С.Ф. Биология канцерогенеза / С.Ф. Олейник, М.В. Панчишин. – Львів: Вища школа, 1987 – 177 с.
6. Предтеченский В.Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям / В.Е. Предтеченский, под редакцией Л.Г. Смирновой, Е.А. Кост. – М.: Медгиз, 1969. – 926 с.
7. Ткач С.М. Колоректальный рак, распространенность, основные факторы риска и современные подходы к профилактике / С.М. Ткач, А.Ю. Иоффе// Украинский терапевтический журнал. – 2005. – №2. – С. 83-88.
8. Фремель Х. Иммунологические методы / Х. Фремель. – М.: Медицина, 1987. – 425 с.
9. Цыганенко А.Я. Структурно-метаболические механизмы формирования нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань и др. – Харьков, 2001. – 411 с.

Summary

NONSPECIFIC AND SPECIFIC IMMUNOLOGIC RESISTANCE IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER AND OPTIMIZATION OF PATHOGENETIC THERAPY

Perepadya S.V., Moiseyenko A.S., Zaytseva O.V., Zhukov V.I., Perepadya O.V.

Key words: rectal cancer, nonspecific and specific immunologic resistance.

The aim of the research was to study the condition of the nonspecific and specific immunologic resistance in patients with rectal cancer (RC). In patients with RC (n=54) at different stages (I-IV) of the disease the nonspecific immunologic resistance was studied based upon the determination of phagocytic neutrophile activity, condition of autoflora and skin bactericidal action, indices of white and red blood, and content of circulating immune complexes in blood serum.

Specific immunologic resistance was investigated through examination of T-lymphocytes total population in blood serum, subpopulations of T-helper cells and T-suppressor cells, content of natural killer cells and B-lymphocytes. The augmentation of autoflora and skin bactericidicity, redistribution of circulating immune complexes spectrum, as well as decrease of phagocytic neutrophile activity and shift in white and red blood indices were detected.

Inhibition of cellular link of immune system and intercellular transmitter collaborations were revealed. Formation of immunologic insufficiency of cellular and humoral links in immune system was detected. It requires the delivery of antioxidant, antitoxic and immunologic targeted correction in treatment of patients with cancer of rectum.

Ministry of Public Health of Ukraine

Kharkiv National Medical University

Матеріал надійшов до редакції 10.02.2011 р.

© Фернандес де Ривес С.Ф.
УДК 616.8:615.217

К ВОПРОСУ О ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГИПЕРКИНЕЗОВ

Фернандес де Ривес С.Ф.

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Широка розповсюдженість функціональних гіперкінезів, насамперед тикозних, різноманітність їх класифікацій, теорій патогенезу, рекомендацій щодо діагностики та терапії зумовлюють актуальність даної проблеми. Метою нашого дослідження було розробити алгоритм диференційованої патогенетично обумовленої терапії функціональних тиків. Клініко-неврологічне, електроенцефалографічне, ЕХО-енцефалоскопічне і доплерографічне дослідження судин головного мозку та ший 99 хворих на функціональні тики виявило суттєві порушення церебрального біоелектрогенезу (пароксизмальної, патологічної або епілептоформної активності, дизритмії та ін.), значно вираженої церебральної ангіодистонії, гіпертензійно-нормоцефального, більш рідко - гіпертензійно-гідроцефального синдромів у 81,82% обстежених, що свідчило про наявність у цілковитій більшості пацієнтів неврозоподібних тиків – наслідку пренатального ураження головного мозку різноманітного, нерідко поліетіологічного генезу. Застосування у диференційованій терапії функціональних тиків, що була розроблена, крім традиційного базисного протитикозного лікування, адекватного для пацієнтів з невротичними тиками (седативних препаратів і ноотропних засобів у сполученні з режимними заходами), комплексної диференційованої індивідуально підібраної корекції патології, що була виявлена, у хворих на неврозоподібні тики (патогенетично обґрунтованого призначення антиконвульсантів, дегідратаційних і судинних препаратів, антиоксидантів та церебральних метаболітів) значно підвищує її ефективність, що дозволяє рекомендувати її впровадження в практичну медицину.

Ключові слова: функціональні тики, комплексна диференційована терапія.

В многочисленной литературе, посвященной наиболее распространенным гиперкинезам молодого возраста - тикам, [3,4,16,18,20] отсутствует единство мнений, практически, по всем основным аспектам данной проблемы.

Многообразие классификаций [4, 5, 13, 18, 20], этиопатогенетических подходов [3, 4, 8, 16], рекомендаций по алгоритмам дифференциальной диагностики и лечению [3, 4, 5, 11, 12, 18, 20], наряду с неоднократно подчеркнутой резистентностью тиков к проводимой терапии [5, 12, 16, 18], предопределяют актуальность дальнейшей попытки изучения этого вопроса.

Особые разногласия вызывает терапия функциональных тикозных гиперкинезов, что в первую очередь, зависит от приверженности авторов к различным теориям этиологии и патогенеза тиков.

Так, сторонники «психогенных» теорий, считающие все первичные тики неврозом, варианты или стадиями обсессивно-компульсивного синдрома, а то и «нормальным этапом развития гиперактивных детей», советуют ограничиваться режимными мероприятиями и/или психотерапией, при неэффективности которых допускают подключение седативной терапии, ноофена, глицины [10, 16, 20].

Апологеты «биологических», или т.н. «гибридных», теорий признают наличие у многих больных функциональными тиками негрубых структурных изменений головного мозга, отмечают значение анамнестических данных о перинатальной патологии ЦНС и легких ЗЧМТ [4, 6, 12, 16], хронической соматической, в первую очередь стрептококковой инфекции, обуславливающий развитие PANDAS-синдрома [3, 17], наследственной предрасположенности и аутоиммунных процессов [6], предопределяющих нарушение нейромедиаторного обмена в кортико-стриарных образованиях [6,8,14].

При этом, многие авторы рекомендуют не дожидаться нередкого утяжеления клинической картины и трансформации тиков в хронические формы, а назначать этим больным альфа-2-адреноагонист - клони-

дин, нейролептики, антидепрессанты и бензодиазепины, хотя и признают обилие противопоказаний и побочных действий подобной терапии [5, 11, 18, 20].

В то же время сторонники PANDAS -синдрома, в частности, С.К. Евтушенко [3], акцентируют внимание на необходимости незамедлительного санирования очагов хронической инфекции, чаще всего - ЛОР органов и подчеркивают неэффективность лечения подобных тиков нейролептиками и антидепрессантами.

Более того, в ряде публикаций подчеркнута возможность возникновения тиков в результате применения антидепрессантов, противосудорожных средств и психостимуляторов [1, 4].

Некоторые авторы настаивают на пользе иммуномодулирующей терапии [6], физио- и рефлексотерапии [6, 9, 12].

Однако, нам не удалось встретить в доступной нам литературе работ с предложениями дифференцированного патогенетически обоснованного подхода к лечению функциональных тиков.

Цель нашего исследования: разработать алгоритм дифференцированной объективно патогенетически обусловленной терапии функциональных тикозных гиперкинезов.

Задачи: 1) соматоневрологическое обследование больных функциональными тиками; 2) исследование их церебральной нейродинамики; 3) изучение состояния желудочковой системы головного мозга и внутричерепного давления; 4) исследование показателей уровня кровоснабжения головного мозга; 5) разработка и апробация алгоритма комплексной дифференцированной патогенетически обоснованной терапии функциональных тиков.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 99 больных первичными функциональными тиками в возрасте от 4 до 33 лет, распределение которых по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблиця 1
Распределение обследованных больных тиками по полу и возрасту

Пол	Мужской		Женский		Р	Всего	
	п	%	п	%		п	%
Возраст в годах							
От 4 до 7	15	15,15	7	7,07	<0,01	22	22,22
От 7 до 12	35	33,36	17	14,29	<0,01	52	52,52
От 12 до 15	14	14,14	6	6,06	<0,01	20	20,78
От 15 до 18	2	2,02	1	1,01	<0,05	3	1,30
От 18 до 33	2	2,02	-	-		2	2,02
Всего	68	68,69	31	31,31	<0,01	99	100

Как видно, в количественном отношении явно превалировала возрастная группа от 7 до 12 лет ($p < 0,01$), а количество мальчиков с тиками превышало число девочек ($p < 0,01$), что согласуется с литературными данными [5, 8, 15, 16, 20].

Помимо клинического неврологического обследования, направленного на исключение вторичных тиков, развивающихся на фоне органического заболевания ЦНС, а также на детализацию характеристики гиперкинетического синдрома, согласно МКБ-10 и с учетом рекомендаций В.Н. Штока и О.С. Левина (2007) [13] и В.П. Зыкова (2007) [4], всем пациентам было проведено электроэнцефалографическое обследование (ЭЭГ) в состоянии бодрствования с визуальным и компьютерным анализом полученных результатов (с учетом возрастных особенностей биоэлектrogenеза головного мозга) [2, 3, 4, 12].

Определение уровня внутричерепного давления (ВЧД) и ширины III желудочка головного мозга обследованных произведено с помощью компьютерной ЭХО-энцефалоскопии (ЭХО-ЭС) по классической методики [7].

Церебральную гемодинамику оценивали посредством ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов головного мозга, позволявшей определить линейную скорость кровотока по магистральным артериям - общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), средней мозговой артерии (СМА), позвоночной артерии (ПА) и венозному руслу - внутренней яремной вене (ВЯВ) и синусам твердой мозговой оболочки.

Полученные результаты обработаны и проанализированы с использованием компьютерной программы «MS Excel 2007». Последующий анализ данных проводили с помощью прикладного пакета программ «Statistica 6.0». Данные для категоризированных показателей представлены в тексте абсолютными величинами, а для непрерывных показателей, стандартными методами вариационной статистики: вычисляли средние величины, среднеквадратичное отклонение и средние ошибки средних арифметических величин.

Для сравнения категоризированных величин использовали тетракорический показатель связи или критерий Вилкоксона. С помощью критерия Стьюдента оценивали различие средних величин в сравниваемых группах (p). Достоверными различиями считали те, что пребывали в границах вероятности Стьюдента меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение

Проведенное соматоневрологическое обследование позволило исключить наличие вторичных тиков у

данного контингента больных, однако в анамнезе у 34,34% пациентов выявлено наличие пре- или перинатальной патологии, у 26,26% - закрытые черепно-мозговые травмы, и у 32,32% - хронические заболевания верхних дыхательных путей стрептококкового, вирусного или смешанного генеза.

В клинической картине обследованных преобладали локальные моторные (41,41%) и распространенные моторные (39,39%) тики, изолированные вокальные гиперкинезы были у 7,07% и у 12,12% - сочетание локальных моторных и вокальных тиков.

При этом, единичные тики (<10 за 20 минут) отмечены у 54,55%, а серийные - у 45,45% ($p < 0,05$); транзиторные - у 52,52% и хронические ремитирующие в стадии ремиссии - у 47,48%.

С помощью компьютерной картированной ЭЭГ у большинства обследованных выявлены значительные нарушения церебральной нейродинамики: гиперсинхронизация - у 32,32%, пароксизмальная активность - у 49,49%, очаги патологической активности - у 21,21%, генерализованная дизритмия у 15,15 %, значительная межполушарная асимметрия - у 16,16%, снижение порога судорожной готовности у 7,07% больных.

Возможность выявления на ЭЭГ больных тиками нарушений биоэлектrogenеза головного мозга, в том числе и очаговой, либо диффузной эпилептической активности, при отсутствии анамнестических данных о наличии судорожных приступов подчеркнута в ряде литературных источников [2,3,4,12,16].

ЭХО-ЭС признаки повышения ВЧД с сопутствующей гидроцефалией были зафиксированы у 30,30% больных, а без нее - у 47,47% ($p < 0,05$).

Сочетание патологических изменений на ЭЭГ и ЭХО-ЭС зафиксированы у 75,75% обследованных.

УЗДГ краниальных и цервикальных сосудов продемонстрировала признаки церебральной ангиодистонии: умеренное снижение скорости кровотока (>10%), преимущественно в вертебробазилярном бассейне у 21,21% пациентов, выраженную его асимметрию (>35%) у 8,08% и умеренную (>20%), также в ВББ - у 14,14% больных; затруднение венозного оттока у 34,34% обследованных.

Наличие вегетососудистой дистонии у большинства больных тиками обнаружено многими авторами [6,9,12,13], а в исследовании SPECT с использованием производного технеция показано снижение перфузии, преимущественно в кортикостриатоталамических зонах у больных тиками, в значительной степени коррелирующее с выраженностью тиковых гиперкинезов [9].

Следует отметить, что у 37,37% наших больных функциональная цервикальная спондилография по-

казала наличие патологической нестабильности шейных позвонков, видимо, одного из патогенетических факторов возникновения дисгемии в вертебро-базиллярном бассейне.

На частое выявление патологических изменений в шейном отделе позвоночника у больных тиками указывает Г. И. Сафиуллина [24].

Результаты проведенного исследования, на наш взгляд, убедительно свидетельствовали о наличии преморбидного поражения головного мозга различной этиологии у 81,82% обследованных и позволили диагностировать у них неврозоподобные тики и лишь у 18,18% - невротические гиперкинезы.

Вышеизложенное послужило основанием для разработки объективно обоснованной дифференцированной терапии неврозоподобных тиков, сочетающей традиционную противотиковую терапию (седативными препаратами, фенибутом, глицином, режимными мероприятиями), адекватную для больных невротическими тиками, с целенаправленной коррекцией выявленных у каждого больного патогенетически значимых нарушений церебральной нейро-, гемодинамики и состояния желудочковой системы головного мозга.

В частности, при обнаружении у больных тиками на ЭЭГ снижения порога судорожной готовности на-

начали антиконвульсанты (топирамат, вальпроаты) в возрастных дозировках. Пациентам с гиперсинхронизированной ЭЭГ, очаговой или диффузной пароксизмальной активностью, дизритмией - гопантенат кальция, а больным с низкоамплитудной десинхронизированной ЭЭГ - активаторы церебрального метаболизма (фенотропил, пирацетам, энцефабол), не показанные лицам с эпилептиформной или пароксизмальной активностью.

Наличие ЭХО-ЭС признаков повышения внутричерепного давления предопределяло применение дегидратационной терапии, а выявление доплерографических данных о значимом снижении скорости кровотока или выраженной асимметрии кровенаполнения магистральных сосудов головного мозга - назначение сосудистой и антиоксидантной терапии (кавинтона, мексидола, препаратов гинко-билобы).

Оценка эффективности разработанного терапевтического комплекса (табл. 2) проведена на основании сравнения результатов его применения в течение месяца в основной группе пациентов и традиционного лечения тиков в контрольной группе пациентов, каждая из которых состояла из 30 больных неврозоподобными тиками, сопоставимых по полу, возрасту и клинической картине.

Таблица 2
Динамика тиковых гиперкинезов под влиянием терапии (в течение 1 месяца) в основной и контрольной группах

Эффективность терапии	Основная группа		Контрольная группа		Р
	n	%	n	%	
Исчезновение тиков	14	46,67	3	10,00	<0,01
Значительное уменьшение тиков (более, чем на 50%)	13	43,33	2	6,67	<0,01
Уменьшение тиков (менее чем на 50%)	3	10,00	11	36,66	<0,01
Без изменений	-	-	14	46,67	<0,01
Всего	30	100	30	100	<0,01

Статистически достоверное преобладание процента исчезновения и уменьшения тиков у больных основной группы по сравнению с контрольной после месячного курса курации, на наш взгляд, демонстрирует преимущество разработанного нами комплексного дифференцированного лечения тиковых гиперкинезов перед традиционной противотиковой терапией.

Следует подчеркнуть, что у большинства больных основной группы отмечена связь динамики тикового гиперкинеза и показателей параклинического обследования (ЭЭГ - в 90%; ЭХО-ЭС в 86,67% и УЗДГ в 56,67%) нашедшая свое отображение на табл. 3.

Таблица 3
Связь динамики тиков и результатов параклинических исследований

Динамика параклинических данных		Исчезновение		Значительное уменьшение		Уменьшение	
		n=14	%	n=13	%	n=3	%
ЭЭГ	нормализация	6	20,00	10	33,33	-	-
	улучшение	6	20,00	3	10,00	2	6,67
	без изменений	2	6,67	-	-	1	3,33
ЭХО-ЭС	нормализация	9	30,00	7	23,33	2	6,67
	улучшение	2	6,67	5	16,67	1	3,33
	без изменений	3	10,00	1	3,33	-	-
УЗДГ	нормализация	3	10,00	5	16,67	1	3,33
	улучшение	5	16,67	2	6,67	1	3,33
	без изменений	6	20,00	6	20,00	1	3,33

Представленные данные демонстрируют максимальное соответствие динамики клинических данных

с показателями ЭЭГ и ЭХО-ЭС у наших больных, однако более чем у 50 % пациентов можно отметить ее

однофазность и с результатами УЗДГ. Вышеизложенное, на наш взгляд, может свидетельствовать о значимости нарушений церебральной нейродинамики, состояния желудочковой системы головного мозга и кровообращения головного мозга в патогенезе невротоподобных тикозных гиперкинезов.

Выводы

1) включение ЭЭГ, ЭХО-ЭС и УЗДГ сосудов головного мозга и шеи в алгоритм обследования пациентов с функциональными тиками позволяло аргументировано дифференцировать невротоподобные и невротические гиперкинезы; 2) ЭЭГ и ЭХО-ЭС более информативны, чем УЗДГ, как для дифференциальной диагностики функциональных тиков, так и для наблюдения за эффективностью противотикозной терапии; 3) применение разработанного комплекса дифференцированной патогенетически обоснованной терапии включающей, помимо традиционного базисного лечения тиков, целенаправленную коррекцию нарушений церебрального биоэлектrogenеза, внутричерепного давления и кровенаполнения головного мозга, значительно повышает эффективность лечения больных невротоподобными тикозными гиперкинезами, представляющими абсолютное большинство среди первичных тиков, что дает основания рекомендовать его внедрение в практическое здравоохранение.

Литература

- Добрянская М. Побочные реакции антипсихотических средств/ М. Добрянская // Нейро Мез: психоневрология и нейропсихиатрия. - 2010. - № 1 (20). - С. 22 - 24.
- Евтушенко С.К. Клиническая электроэнцефалография у детей. / С.К. Евтушенко, А.А.Омельченко: Руководство для врачей. - Донецк: Донеччина. - 2005. - 860 с.
- Евтушенко С. К. Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (РАНВАЗ-синдром), в детской психоневрологии и кардиоревматологии //Международный неврологический журн. -2006.-№1(5) с. 15-17.
- Зыков В.П. Диагностика и лечение тиков и синдрома Туретта у детей// Медицина неотложных состояний. - 2007. - №4 (11) с. 106 -109.
- Коффи Б., Шейдер Р. Тик // Психиатрия/ Под редакцией Р. Шейдера; пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 485 с.
- Нейроиммунные аспекты патогенеза синдрома Туретта и опыт применения иммуноглобулинов у детей / В.П. Зыков, А.Ю. Щербина, Е.Б. Новикова, Т.В. Швабрина // Журн. неврологии и психиатрии. - 2008. - № 8.
- Панченко Д.И. Эхо-энцефалоскопия в неврологии. / Д.И.Панченко, Е.Л. Мачерет- К.: Здоров'я, 1975. - 143 с.
- Петрухин А.С., Бобылева М. Ю. Современные представления об этиологии и патогенезе тиков. (Обзор литературы) // Неврологический журн. - 2004. - №4. - с. 47 - 52.
- Сафиуллина Г.И. Рефлексотерапия при тикозных гиперкинезах у детей/ Г.И. Сафиуллина// Альтернативная медицина. - 2007. - №1. - С. 26 - 29.
- Скрынник О.В. Хронический тикозный расстройство. Комплексная терапия. / О.В. Скрынник // Укр. ВІсник психоневрології. - 2002. - т. 10, вип. 1 (додаток). - С. 228 - 229.
- Суворинова Н.Ю. Тики у детей /Н.Ю. Суворинова // Лечащий врач. 2007. - №8. - с. 43-47.
- Тики у детей / В.И. Шелковский, В.М. Студеникин, О.И. Маслова, О.В. Глоба // Вопросы практической педиатрии. - 2006. - т.1., №2.- с. 50 - 56.
- Шток В.Н. Классификация экстрапиримидных расстройств / В.Н. Шток, О.С. Левин // Журн. неврол. и психиатр. - 2007. - №1. - С. 78 - 84
- Behavioral and Movement Disorders Induced by Local Inhibitory Dysfunction in Primate Striatum/Yulia Worbe, Nicolas Baup, David Grabli et al//Cerebral Cortex. - 2009. - 19(8) - P. 1844-1856.
- ilbert D. Treatment of Children and Adolescents with Tics and Tourettes Syndrome/ D. Gilbert // J. of Child Neurology. - 2006. - Vol. 21. - Ws8. - P. 690 -700.
- ancovic J. Clinic of tics / J.Jancovic // Adv. Neurol. - 2001. - Vol. 85. - #5. - P. 15 - 29.
- Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS)/H. Z. Leonard, S.E. Swedo // Int J. Neuropsychopharmacol. - 2001. - V.4. - M>2. - P. 191-198.
- Miinchau Alexander. Tics/ Alexander Munchau // 10th Congress of European Federation of Neurological Societies. Glasgow, September 2-5, 2006. P. 3 - 13

Summary

ON THE TREATMENT OF FUNCTIONAL HYPERKINESIS

S.F. Fernandes de Reaves

Key words: functional tics, complex differentiated therapy.

High prevalence of functional hyperkineses, primarily tics, a variety of classifications, theories of pathogenesis, diagnoses and recommendations for therapy predetermine the urgency of the problem. The aim of our study was to develop an algorithm of differentiated pathogenetically valid therapy of functional tics. Clinical neurological, electroencephalographic, echo-encephalographic and transcranial Doppler ultrasonographic research of brain and neck vessels of 99 patients with functional tics revealed significant dysfunction of cerebral bioelectrogenesis (paroxysmal, abnormal or epileptiform activity, dysrhythmia, etc.), highly evident cerebral angiodystonia, hypertensive and normocephalic and less frequently hypertensive and hydrocephalic syndrome in 81.82% of patients, suggesting the presence of neurosis-like tics in absolute majority of patients as the consequences of prenatal brain lesions of different, often polyetiologic genesis.

Application of complex differentiated and individually selected correction of pathology in patients with neurosis-like tics (pathogenetically valid use of anticonvulsants, dehydration and vascular drugs, of antioxidants and cerebral metabolites) in the developed treatment of functional tics, in addition to traditional anti-ticoid therapy (sedatives and nootropics in combination with routine activities), adequate for patients with neurotic tics, greatly increases its efficiency which allows to recommend its implementation into practical medicine.

Матеріал надійшов до редакції 4.03.2011 р.

© Фролова Л.А.

УДК 616.12-008.331: 618.173]-07

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СРБ И ИЛ- 8 У ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ФАЗЫ КЛИМАКТЕРИЯ

Фролова Л.А.

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. За 2007 рік показник поширеності АГ серед дорослого населення України досяг 29,9%. У жінок захворюваність на АГ зростає вдвічі у віковій групі 40-49 років і втричі – у групі 50-59 років, при цьому у жінок віком від 60 років цей показник стає більше, ніж у чоловіків. Жінки у віці від 40 до 69, який включає в себе дві фази клімактерію – перименопаузу і постменопаузу, складають найбільш несприятливу соціальну групу в плані первинної захворюваності на АГ. Репродуктивні процеси в жіночому організмі проходять за участю імунної системи. Запалення і зміну імунної реактивності пояснюють різні аспекти патогенезу гіпертонічної хвороби. Метою дослідження було вивчення зв'язку рівнів ІЛ – 8 і СРБ у процесі розвитку АГ з урахуванням статі, віку і фаз клімактерію. Було обстежено 115 жінок у віці від 20 до 69 років, середній вік склав $45,8 \pm 12,3$ роки, із них 61 жінка була у фазі перименопаузи і 30 - у постменопаузи. У 65 жінок був встановлений діагноз гіпертонічної хвороби I або II стадії згідно з класифікацією ВООЗ, 50 жінок на момент обстеження не мали клінічно значущих захворювань. У плазмі крові у обстежених жінок періоду перименопаузи і постменопаузи відмічені достовірно високі рівні СРБ та ІЛ – 8 порівняно із здоровими жінками репродуктивного віку. Наявність гіпертонічної хвороби призводить до збільшення рівнів вивчених прозапальних факторів, що краще простежується в перименопаузі. Отримані дані щодо наявності позитивного кореляційного зв'язку СРП та ІЛ – 8 між собою, а також віком та рівнем артеріального тиску. При плануванні лікувально-профілактичних заходів у жінок з артеріальною гіпертензією необхідно враховувати вік і фазу клімактерію.

Ключові слова: фази клімактерія, С-реактивний білок, інтерлейкін-8, артеріальна гіпертензія.

Вступление

Артериальная гипертензия (АГ) - одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. За 2007 год показатель распространенности АГ среди взрослого населения Украины достиг 29,9%. У женщин заболеваемость АГ увеличивается вдвое в возрастной группе 40-49 лет и втрое - в группе 50-59 лет, при этом в возрасте старше 60 лет этот показатель становится больше, чем у мужчин [6, 2]. Средний возраст наступления менопаузы в Украине - 48 лет, а рост цифр артериального давления начинается уже в фазе перименопаузы из-за снижения уровня эстрогенов, которым отводится ведущая роль в снижении кардиоваскулярного риска у женщин репродуктивного возраста [15]. Таким образом, женщины в возрасте от 40 до 69, который включает в себя две фазы климактерия - перименопаузу и постменопаузу, составляют наиболее неблагоприятную социальную группу в плане первичной заболеваемости АГ.

В настоящее время системному воспалению отводится значительная роль в патогенезе заболеваний сердечно - сосудистой системы, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность. Одним из ранних его проявлений воспалительной реакции в организме является увеличение белков острой фазы, и в частности, С-реактивного белка (СРБ). Он является независимым предиктором кардиоваскулярных событий, что доказано имеет связь с полом, возрастом и уровнем артериального давления [1,7]. Изучено его участие в процессах ремоделирования сосудистой стенки при АГ, прогресси-

ровании атеросклероза [15], в том числе и в постменопаузе [8].

Миграция из кровеносного русла в ткани различных видов лейкоцитов в процессе развития воспалительной реакции происходит под контролем хемокинов, таких как, например, интерлейкин-8 (ИЛ-8). Он образуется, в большей степени, макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками [8]. Повышение уровня ИЛ-8 происходит при ишемической болезни сердца и у больных АГ [14], он является предиктором развития атеросклероза и сердечно - сосудистых заболеваний [12,13]. Указывается, что содержание ИЛ-8 связано с полом и возрастом [5].

Наличие взаимосвязи между показателями СРБ и ИЛ-8 продемонстрировано в нескольких популяционных исследованиях в разных возрастных группах [14,17]. Однако связь уровней ИЛ-8 и СРБ в процессе развития АГ с учетом пола, возраста и фаз климактерия остается недостаточно изученной, что и стало темой нашего исследования.

Материалы и методы исследования

Изучалось содержание ИЛ-8 и СРБ и закономерности изменения их уровней в плазме крови у женщин в зависимости от возраста, фаз климактерия, наличия сопутствующих заболеваний, стадии гипертонической болезни (ГБ).

Было обследовано 115 женщин в возрасте от 20 до 69 лет, средний возраст составил $45,8 \pm 12,3$ года, из них 61 женщина была в фазе перименопаузы и 30 - в постменопаузы. У 65 женщин был установлен диаг-

ноз ГБ I или II стадии согласно классификации ВОЗ, 50 женщин на момент обследования не имели клинически значимых заболеваний.

В сыворотке крови обследованных уровень ИЛ-8 и СРБ определяли высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов ТОВ «Укрмедсервис» (г. Донецк) на автоматическом анализаторе «Chemwell-2910» (Awarenes Tech., США).

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами с использованием программ MedStat, Statistica ver. 6.0. Данные в таблицах представлены в виде $Me \pm m_{Me}$ - Для сравнения независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона, при множественном сравнении использовался однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, при сравнении с контрольной группой применялся критерий Дана. Учитываемая степень достоверности устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Вначале нами было изучено влияние артериальной гипертензии на уровни СРБ и ИЛ-8 без учета возраста и фазы климактерия у обследованных женщин. Так, данные показатели сопоставлены у 50 клинически здоровых (ср. возраст $34,9 \pm 10,1$) женщин и 65 женщин с ГБ (ср. возраст $54,1 \pm 5,7$) (табл. 1).

Таблица 1
Уровни ИЛ-8 и СРБ у здоровых женщин и при ГБ, $Me \pm m_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	ГБ n = 65	Здоровые n = 50
ИЛ-8, пг/мл	$33,0 \pm 2,9^*$ (9,1 - 15,5)	$11,25 \pm 2,83^*$ (1,4-6,9)
СРБ, мг/л	$1,26 \pm 0,34^*$ (1,01-1,75)	$0,51 \pm 0,09^*$ (0,33 - 0,67)

Примечание: различие в группах достоверно при $p < 0,01$.

Как видно из представленного материала, при ГБ обнаружены повышенные уровни ИЛ-8 и СРБ в сравнении со здоровыми женщинами с высокой степенью достоверности, что наглядно демонстрирует их участие в системной воспалительной реакции в процессе развития АГ.

Далее учитывая, что в данное исследование были включены женщины в возрасте от 20 до 69 лет, у нас имелась возможность проследить изменения показателей ИЛ-8 и СРБ на большом временном отрезке в норме и при наличии АГ. Так, нами прослежена динамика изучаемых провоспалительных факторов с интервалом 10 лет отдельно у здоровых женщин и с АГ. Обнаружено, что у здоровых женщин в возрасте от 20 до 49 лет содержание СРБ не имеет достоверных различий, а его уровень не превышает нормальных показателей и находится в пределах 0,2–0,9 мг/л. Однако имелись значительные отличия в содержании ИЛ-8, а именно увеличение его уровня, начиная с 30-летнего возраста в 8 раз и 40 -летнего - в 10 раз, по сравнению с возрастом до 30 лет (табл. 2).

Таблица 2
Возрастная динамика уровней ИЛ-8 и СРБ у здоровых женщин, $Me \pm m_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	Возраст		
	20-29 (n = 20)	30-39 (n=11)	40-49 (n = 21)
ИЛ-8, пг/мл	$2,4 \pm 0,95$ (0-4)	$17,3 \pm 4,9^*$ (2 - 29,5)	$24,2 \pm 4,2^*$ (15,7-36,8)
СРБ, мг/л	$0,37 \pm 0,1$ (0,2 - 0,7)	$0,67 \pm 0,2$ (0,2 - 0,9)	$0,64 \pm 0,3$ (0,2 - 0,9)

Примечание: различие с возрастным периодом (20 - 29) лет достоверно при $p < 0,001$.

У женщин с АГ уровень СРБ превышает нормальные значения в возрасте от 40 до 69 лет и не имеет достоверной разницы по десятилетиям (табл.3). Однако, его уровень у женщин с АГ в возрасте 40 - 49 лет увеличен в два раза по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста ($0,64 \pm 0,3$ и $1,56 \pm 0,7$ соотв.; $p < 0,05$). Уровень ИЛ-8 имеет тенденцию к снижению в возрастном периоде 60 -- 69 лет, что приближается к таковому у здоровых женщин в возрасте 40 - 49 лет. При этом его уровень в возрасте 40 - 49 лет у женщин с АГ достоверно выше, чем у здоровых ($37,2 \pm 4,1$ и $24,2 \pm 4,2$ соотв.; $p < 0,05$).

Таблица 3
Возрастная динамика уровней ИЛ-8 и СРБ при АГ, $Me \pm m_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

Показатель	Возраст		
	40-49 (n=19)	50-59 (n = 43)	60-69 (n=10)
ИЛ-8, пг/мл	$37,2 \pm 4,1$ (26,5-40,6)	$34,2 \pm 4,0$ (19,3-38,6)	$26,5 \pm 4,3$ (15,7-37,7)
СРБ, мг/л	$1,56 \pm 0,7$ (0,3-2,1)	$1,34 \pm 0,5$ (1,0-1,85)	$1,3 \pm 0,3$ (0,5 - 2,4)

Также нами была прослежена динамика уровней ИЛ-8 и СРБ у женщин с АГ в зависимости от степени повышения систолического артериального давления (САД), что представлено в таблице 4. Так, уровень СРБ становился достоверно выше при артериальном давлении более 140 мм.рт.ст. по сравнению с нормальными цифрами АД, тогда как рост показателей ИЛ-8 начинался с уровня АД больше 120 мм.рт.ст.

Таблица 4
Динамика уровней ИЛ-8 и СРБ в зависимости от уровня САД, $Me \pm m_{Me}$ (лев. (95% ДИ) - прав. (95% ДИ))

САД, мм.рт.ст	n	ИЛ-8, пг/мл	СРБ, мг/л
<120	22	$2,4 \pm 1,9$ (0 - 4,2)	$0,53 \pm 0,1$ (0,33 - 0,74)
120- 129	10	$10,8 \pm 5,1$ (0-30,9)	$0,24 \pm 0,1$ (0,33 - 0,69)
130-139	18	$22,7 \pm 4,9$ (14,7-38,1)	$0,57 \pm 0,2$ (0,27-1,4)
140-159	38	$36,6 \pm 2,8$ (28 - 40,6)	$1,37 \pm 0,4$ (0,81-1,84)
160- 179	27	$26,2 \pm 3,9$ (18,4-37,2)	$1,16 \pm 0,6$ (0,69-1,83)

Согласно данным литературы нормальным уровнем СРБ при определении сверхчувствительным методом считается < 1 мг/л [15]. Таким образом, содер-

жание СРБ не превышает нормальных значений у здоровых женщин от 20 до 50 лет, т.е. у женщин репродуктивного возраста и перименопаузы. Наличие

АГ обуславливало превышение нормального уровня СРБ, что не имело зависимости с возрастом женщин и фазой климактерия (рис. 1).

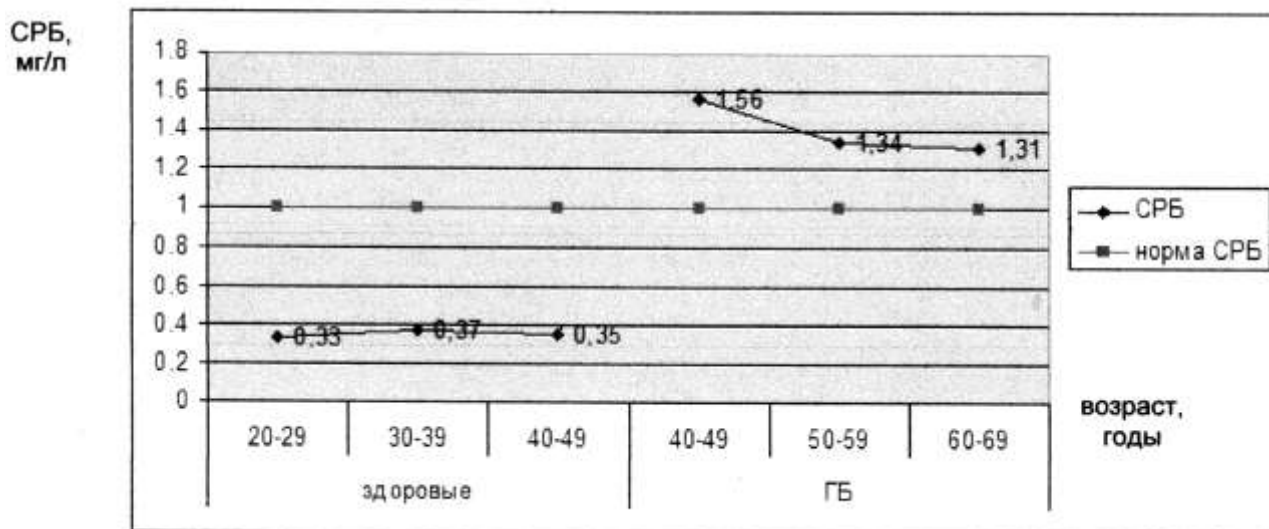


Рис. 1 Динамика уровня СРБ в зависимости от возраста и наличия ГБ.

Также уровень СРБ находился в пределах нормального значения при оптимальных, нормальных и высоких нормальных цифрах АД, т.е. от 120 до 139 мм. рт. ст. (рис. 2), а превышение нормальных показате-

лей наблюдалось у женщин с уровнем САД 140 мм. рт. ст., что соответствует АГ I степени (классификация ВООЗ, 1999 г.).

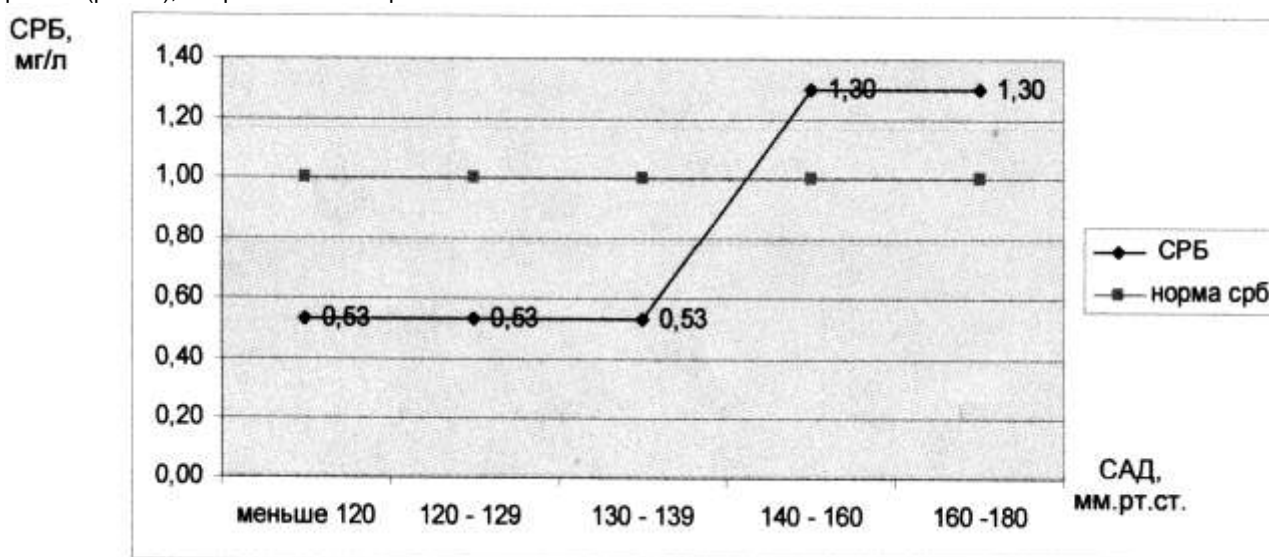


Рис. 2 Динамика СРБ в зависимости от уровня САД.

Далее нами была изучена зависимость содержания ИЛ-8 в крови у женщин с учетом возраста, уровня АД и фазы климактерия. Предложено полученные результаты содержания ИЛ-8 у здоровых женщин в нашем исследовании принять за рекомендованный нормальный показатель, что позволяет определить возраст и уровень артериального давления, выше кото-

рых содержание ИЛ-8 превышает норму. Данные предложенного анализа представлены на рис 3. На диаграмме видно, что нормальный уровень ИЛ- 8, т.е. 11,25 пг/мл, выявлен у женщин в возрасте до 30 лет, в остальных возрастных группах он превышает норму.

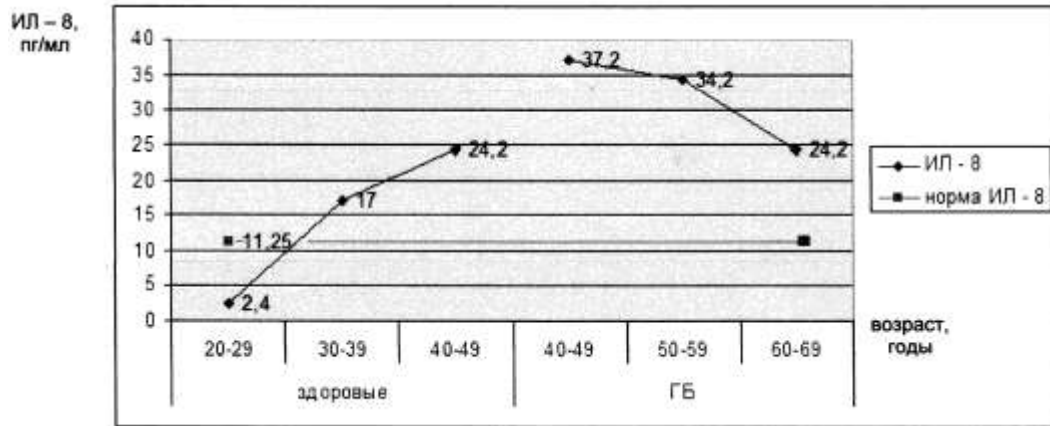


Рис.3 Динаміка рівня ІЛ-8 в залежності від віку та наявності ГБ.

Однако слід уточнити, що віковий період від 20 років до 69 років включає два періоди - репродуктивний і клімактерический, який в свою чергу ділиться на дві фази, а саме перименопаузу і постменопаузу. В нашому дослідженні 23 жінки в віці від 20 до 33 років знаходилися в репродуктивному періоді, 61 жінка в віці від 38 до 53 років -- в

фазі перименопаузи і 30 жінок в віці від 50 до 69 років - в фазі постменопаузи. Так, перевищення нормального значення спостерігається у здорових жінок в фазі перименопаузи. Приєднання АГ призводить до збільшення рівня ІЛ-8, який знижується в постменопаузі і порівнюється з таким у здорових жінок перименопаузального віку (рис. 4).

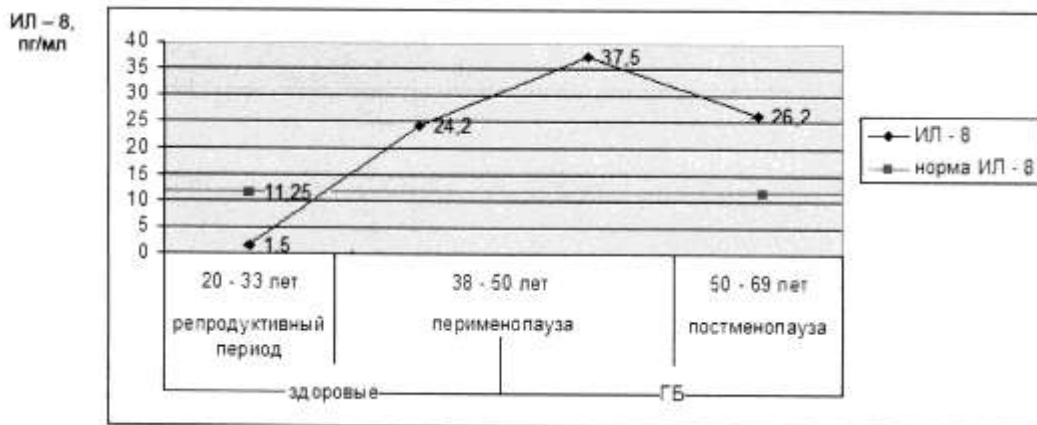


Рис. 4 Динаміка рівня ІЛ-8 в залежності від фаз клімактерія.

Якщо врахувати фази клімактерія, то залежність рівня ІЛ-8 і цифр АД також має свої особливості. Перевищення нормального рівня ІЛ-8

відбувається при АД вище 120 мм.рт.ст., однак тільки в перименопаузі (рис. 5).

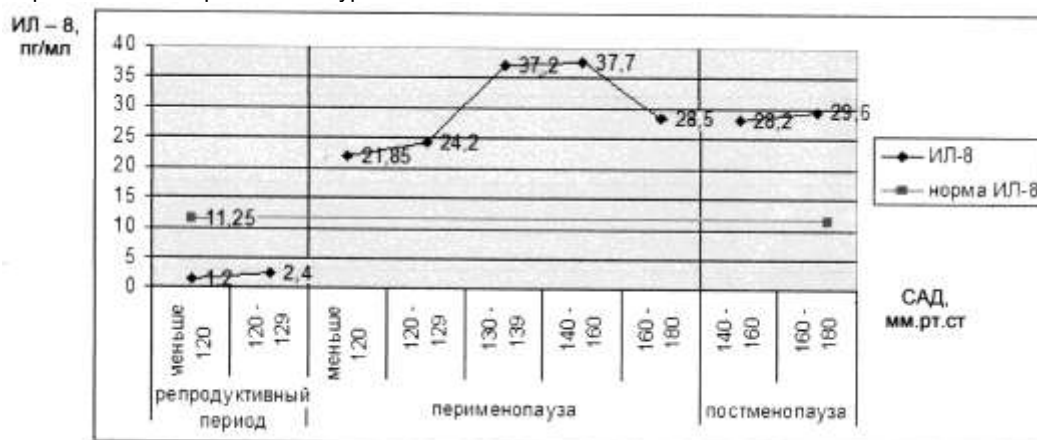


Рис. 5 Динаміка ІЛ-8 в залежності від рівня САД.

Поэтому можно сделать вывод, что уровень ИЛ-8 зависит не только от возраста и степени повышения АД, но и от фазы климактерия.

Полученные результаты содержания ИЛ-8 и СРБ в норме и патологии у женщин разных возрастных групп свидетельствуют о тесной взаимосвязи этих двух показателей в патогенезе артериальной гипертензии. Для подтверждения данного вывода был проведен корреляционный анализ по Спирмену уровня ИЛ-8 и СРБ и некоторых факторов: уровень САД и возраста (табл. 4).

Таблица 4
Корреляционные взаимоотношения ИЛ-8 и СРБ

Показатель	Коэффициент корреляции, r			
	возраст	САД	СРБ	ИЛ-8
возраст	-	0,863*	0,362*	0,512*
САД, мм.рт.ст	0,863*	-	0,326*	0,52*
СРБ, мг/л	0,362*	0,326*	-	0,427*
ИЛ-8, пг/мл	0,512*	0,52*	0,427*	-

* - $p < 0,05$

На фоне известной высокой корреляции между возрастом и САД ($r = 0,863$) нами обнаружена положительная прямолинейная связь этих показателей с уровнями СРБ и ИЛ-8, что подтверждается данными таблицы 1-4 и рисунками 1-5. Причем, как и следовало ожидать из материалов представленной работы, связь уровня ИЛ-8 с возрастом и САД ($r = 0,512$ и $r = 0,52$ соотв.) превышает таковую с уровнем СРБ ($r = 0,362$ и $r = 0,326$ соотв.). Кроме того, обнаруженная положительная прямолинейная связь средней силы между уровнями СРБ и ИЛ-8 ($r = 0,427$) демонстрирует синергичное участие этих двух гуморальных провоспалительных факторов в развитии АГ у женщин.

Выводы

1. При интерпретации значений уровень СРБ необходимо учитывать возраст и степени повышения АД, а для ИЛ-8 также фазу климактерия.

2. При артериальной гипертензии происходит увеличение уровней СРБ и ИЛ-8 в плазме крови по сравнению со здоровыми, причем для перименопаузы характерны большие показатели, чем для постменопаузы.

3. При планировании лечебно-профилактических мероприятий у женщин с артериальной гипертензией необходимо учитывать возраст и фазу климактерия.

Литература

1. Королева О.С., Затеищikov Д.А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления // Фарматека. - 2007. - №8/9 - С. 13-19.

2. Сиренко Ю. Н., Шальнова С.А. Контроль АГ в Украине и России // Здоровье Украины. - 2008. - №11-1. - С. 5 - 6.
3. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. - 2003. - №5.
4. Herder C, Baumert J, Thorand B, Martin S, Lowel H, Kolb H, Koenig W. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study 1984-2002 // Arterioscler Thromb Vase Biol. - 2006. - Vol. 26. - P. 2147-2152.
5. Hind B., Lamont J.V., Herbeth B. et all. Biological determinants of and reference values for plasma interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, epidermal growth factor, and vascular endothelial growth factor: results from the STANISLAS cohort // Clinical Chemistry. - 2006. - Vol. 52. - P. 504-510.
6. Kearney P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. - 2005. - Vol.365 9455. - P 217 - 223.
7. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 1349-1353.
8. Kwang K., William H., Myron A. et all. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1531 - 1533.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. - 2002. - V. 7. - P. 868-874.
10. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension // Hypertension. - 2005. - Vol 46. - P. 1118-1122.
11. Mantovani A., Bussolino F., Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bed side // Immunol. Today. - 1997. - Vol. 18. - P. 231-239.
12. Matthijs Boekholdt S., Ron J.G. Peters et all. IL-8 Plasma Concentrations and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2004. - Vol.24. - P. 1503-1508.
13. Pearson T., Mensah G., Wayne A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 499-511.
14. Rothenbacher D., Muller-Scholz S., Herder Ch., Koenig W. Differential Expression of Chemokines, Risk of Stable Coronary Heart Disease and Correlation with Established Cardiovascular Risk Markers // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2006. - Vol. 26. - P. 194-199.
15. Sesso H.D. et all. C-reactive protein and the risk of developing hypertension // JAMA. - 2003. - Vol 290(22). - P. 2945 - 2951
16. Testa M., Yen M., Lee P. et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive failure due to coronary artery disease or hypertension // J.Am.Coll.Cardiol. - 2006. - Vol.28. - P. 964 - 971.

Summary

CONTENT ALTERATION OF C-REACTIVE PROTEIN AND INTERLEUKIN-8 IN WOMEN IN HEALTH AND WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON AGE AND CLIMACTERIUM PHASE

L.O. Frolova

Key words: climacterium phases, c-reactive protein, interleukin-8, arterial hypertension.

Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases of cardiovascular system. Over 2007 the prevalence of hypertension among the adult population of Ukraine has reached 29,9%. In women, the incidence of hypertension doubles in the age group of 40-49 years and triples – in the group of 50-59 years, whereby in women over the age of 60 this figure is higher than in men. Woman's age from 40 to 69 includes two phases of menopause – perimenopause and postmenopause, therefore these women are the most unfavorable social group in terms of incidence of primary hypertension.

Reproductive processes in woman's organism take course with the participation of immune system. Inflammation and changes in the immune reactivity is to be accounted for different aspects of hypertension pathogenesis.

The aim of the research was to study the connection between levels of interleukin-8 and C-reactive protein in the development of hypertension with account of sex, age and climacteric phases. 115 women aged 20 to 69 (average age

45,8 ± 12,3) were examined, whereby 61 women were in a perimenopause phase and 30 – in postmenopausal phase. 65 women were diagnosed with hypertonic disease of I or stage II according to the WHO classification, 50 women at the time of the examination were not diagnosed with clinically significant diseases.

Positively high CRP and IL-8 levels were detected in blood plasma of examined women in perimenopause and postmenopause phases in comparison with apparently healthy women of reproductive age. Incidence of AH causes the level increase of explored anti-inflammatory factors which can be distinctly observed at perimenopausal phase. Thus, the evidence of positive correlation relationship of CRP and IL-8 levels with age and arterial blood pressure has been obtained. When planning treatment and prevention in women with hypertension the age and climacteric phases are to be taken into account.

Ministry of Public Health of Ukraine

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhya

Матеріал надійшов до редакції 14.03.2011 р.

© Шликова О.А.

УДК 616.12-008.331.1:612.1

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ Rvu II ГЕНУ ЛПОПРОТЕІНЛІПАЗИ У ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Шликова О.А.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Однонуклеотидные полиморфизмы неодинаково проявляют себя в различных популяционных группах, что свидетельствует о значительных их межпопуляционных и межэтнических различиях и отражает своеобразие условий проживания, питания и образа жизни населения в разных регионах мира. Поэтому актуальным является изучение распространения однонуклеотидных полиморфизмов в различных популяционных и этнических группах. Целью нашего исследования было изучение распространенности полиморфизма Rvu II гена липопротеинлипазы (ЛПЛ) в Черкасской популяции и его связь с развитием артериальной гипертензии (АГ). Для изучения полиморфизма гена ЛПЛ было исследовано 85 мужчин в возрасте 19-66 лет, которые были обследованы в 1 городской больнице г. Черкассы. По данным анамнеза, объективного и дополнительных методов обследования исследуемые были разделены на группы: контрольная группа - с нормальными показателями артериального давления <140/90 (n = 47) и основная группа (n = 38) - мужчины с наличием АГ. В исследуемых группах было проведено определение полиморфизма гена ЛПЛ методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом с использованием рестриктазы Rvu II. Впервые изучены распределение полиморфизма ЛПЛ в группе популяционного контроля и у мужчин с наличием артериальной гипертензии в Черкасской популяции. Установлены частоты генотипов в группе популяционного контроля, составляющие: СС - 29,79%, СТ - 51,06%, ТТ - 19,15%, и аллелей С - 55,32%, Т - 44,68%. У мужчин с наличием артериальной гипертензии частоты генотипов и аллелей гена ЛПЛ значительно не отличались от группы популяционного контроля: СС - 34,21%, СТ - 47,37%, ТТ - 18,42%; С - 57,9%, Т - 44,1%. Не выявлено связи между полиморфизмом RvuII гена ЛПЛ и развитием артериальной гипертензии.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, липопротеинлипаза, артериальная гипертензия.

Проблема розповсюдженості артеріальної гіпертензії залишається на одному з перших місць в Україні. В ході виконання Державної програми «Лікування та профілактика артеріальної гіпертензії в Україні» (1999-2010 рр.) покращилось виявлення та лікування АГ, але показники охоплення хворих лікуванням, його ефективність, а також рівень поширеності серцевих захворювань і смертності від них залишилися ще далекими від бажаних [1]. Тому актуальним залишається питання пошуку нових підходів в дослідженні патогенезу АГ, з метою створення більш ефективних методів її профілактики та лікування.

Дослідження артеріальної гіпертензії просунулось завдяки вивченню її фізіологічної регуляції. Завдяки дослідженням у фізіології накопичена багата інформація про процеси, що керують кров'яним тиском та про те, як порушення регуляції цих процесів може вносити вклад у розвиток патофізіології артеріальної гіпертензії [2]. Однак, фундаментальні причини артеріальної гіпертензії в значній мірі досить не з'ясовані. Одним із провідних в даному напрямку є пошук "генів-кандидатів" продукти експресії яких можуть прямо або опосередковано брати участь у розвитку артеріальної гіпертензії. Цей напрямок сформувався завдяки реалізації світових геномних проектів "Human genome diversity project" та "Environmental genom project" [3,4].

Відомо, що АГ носить полігенний характер. В число генів-кандидатів на участь в її розвитку входять гени обміну ліпідів [5]. Серед них найбільшу увагу привертає ген ліпопротеїнліпази (ЛПЛ). ЛПЛ-ключовий фермент в ліпопротеїновому метаболізмі. ЛПЛ каталізує гідроліз тригліцеридів (компонентів циркулюючих ліпопротеїнів і ліпопротеїнів дуже низької щільності) на аніони жирних кислот і діацилглицерол [6]. Ген ЛПЛ локалізується на короткому плечі (p) хромосоми 8 в

позиції 22 (8p22). В останнє десятиріччя було описано декілька видів поліморфізмів гену ЛПЛ та визначені їх ефекти щодо рівня ліпідів плазми та ризику атеросклерозу. Одним з найбільш частіших поліморфізмів, що вивчається, є поліморфізм RvuII: позиція в референт послідовності 15891 заміна С→Т intron 6. В ряді робіт були встановлені різні асоціації поліморфізму RvuII з серцево-судинними захворюваннями та його вплив на рівень ліпідів плазми [7]. В Україні даних щодо вивчення поліморфізму RvuII гену ЛПЛ не існує. Відомо, що однонуклеотидні поліморфізми (ОНП) неоднаково проявляють себе в різних популяційних групах, що свідчить про значні їх міжпопуляційні та міжетнічні відмінності та відображає своєрідність умов проживання, харчування та образу життя населення в різних регіонах світу. Тому актуальним є вивчення розповсюдження ОНП в різних популяційних та етнічних групах.

Метою нашого дослідження було вивчення поширеності поліморфізму Rvu II гену ЛПЛ у Черкаській популяції та його зв'язку з розвитком артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення поліморфізму гену ЛПЛ було досліджено 85 чоловіків віком 19-66 років, що були обстежені в 1 міській лікарні м.Черкаси при епідеміологічному дослідженні в рамках Державної програми «Лікування та профілактика артеріальної гіпертензії в Україні» сумісно з ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України (за що дякуємо проф. Горбась І.М. та проф. Смірновій І.П.). Кожному досліджуваному була заповнена клінічна анкета та проведено визначення вмісту глюкози та холестерину (ХС) у сироватці крові загальноприйнятими методами, ви-

значення біометричного індексу (BMI) та вимірювання АТ. За даними анамнезу, об'єктивного та додаткових методів обстеження досліджувані були розподілені на групи: контрольна група – з нормальними показниками артеріального тиску <140/90 (n=47) та основна група (n=38) - чоловіки з наявністю АГ. Основним критерієм для включення в основну групу були рівень АТ - $\geq 140/90$ або наявності в анамнезі діагнозу артеріальної гіпертензії [8].

У досліджуваних групах було проведено визначення поліморфізму гену ЛПЛ методом ПЛР із наступним рестрикційним аналізом із використанням рестриктази Pvu II [9]. Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Частоти алелей і генотипів поліморфних локусів, відповідність розподілу частот генотипів рівновазі Харді-Вайнберга та показники G-статистики розраховували за допомогою програми PopStat (2001). Для перевірки статистичної значимості відмін-

ностей частотних показників використовували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса. Достовірними вважали відмінності при $p \leq 0,05$, при $0,05 < p \leq 0,1$ відзначали тенденцію до розбіжності.

Результати та їх обговорення

Середній вік чоловіків контрольної та основної групи складав відповідно $35,0 \pm 11,48$ і $51,0 \pm 8,75$ років.

Як показали наші дослідження, середній вміст загального холестерину в сироватці крові осіб основної групи був вірогідно вищим $6,91 \pm 2,04$, ніж у осіб контрольної групи $4,7 \pm 0,72$ ($p < 0,0001$) (табл. 1). Також вірогідно відрізнявся BMI, який був вищим у обстежених основної групи ($p < 0,0001$). Знайдено суттєві відмінності середніх показників рівнів САТ і ДАТ, що підтверджувало один із основних критеріїв відбору осіб до основної групи ($p < 0,0001$).

Таблиця 1

Вміст показників ліпідного та вуглеводного обмінів серед основної групи та контрольної групи, M(St.D)

Групи	Показники				
	Холестерин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	BMI	САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.
Контрольна (n=47)	4,7 (0,72)	4,28 (0,89)	23,33 (2,43)	113,04 (9,19)	70,61 (8,14)
Основна (n=38)	6,91 (2,04)	5,55 (2,25)	28,78 (4,31)	160,79 (17,19)	95,26 (12,43)
p	<0,0001	<0,001	0,0001	<0,0001	<0,0001

p – порівняння між контрольною та основною групами.

Частота генотипів та алелей у групах, що досліджувались, показана в таблиці 2. У контрольній групі частоти алелей С і Т складали 55,32% та 44,68%, а

носіями алелей (співвідношення кількості осіб з даним алелем до загальної кількості осіб в групі) С і Т були 80,8% та 70,2% осіб, відповідно.

Таблиця 2

Розподіл частот генотипів і алелей ЛПЛ поліморфізму серед чоловіків основної та контрольної груп, % (n)

Генотип, алель	Контрольна група (n=47)	Основна група (n=38)
С/С	29,79 (14)	34,21 (13)
С/Т	51,06 (24)	47,37 (18)
Т/Т	19,15 (9)	18,42 (7)
С	55,32 (38/52/94)	57,9 (31/44/76)
Т	44,68 (33/42/94)	42,1 (25/32/76)
χ^2 Пірсона с поправкой Йейтса, df=1	0,0146	0,0042
Значение G статистики (G)	0,07116	0,01566
Число степеней свободы для G (V)	4,8833	3,7646
Критический уровень значения G для $p=0,05$ $\chi^2(v)$	10,90396	9,13312
Частота аллеля (p)	0,553	0,579
Частота аллеля (q)	0,447	0,421
Наблюдаемая гетерозиготность (Hobs)	0,5106	0,4737
Ожидаемая гетерозиготность (Hex)	0,4943	0,4875
Нормированное отклонение Hobs от Hex (коэффициент инбридинга популяции) (F)	-0,033	0,0284
Адекватный учет редких аллелей (показатель μ)	1,994	1,987
Частота редких аллелей (h)	0,003	0,006

Серед чоловіків основної групи частота алелю С складала 57,9%, частота алелю Т – 42,1%. Загалом, розподіл генотипів значно не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Носійство С алельного варіанту визначено в 81,5% осіб, а Т алельного варіанту – у 65,8%. Розподіл генотипів в обох досліджуваних групах відповідав теоретично очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (згідно значенням χ^2 -Пірсона з поправкою Йейтса і G статистики). При аналізі частот алелей С та Т не відмічалося вірогідних змін між контрольною та основною групами ($\chi^2=0,04$, $p=0,84$).

При аналізі нормованого відхилення гетерозиготності, що спостерігається (Hobs) від очікуваної (Hex) - коефіцієнт інбридингу популяції (F) - в контрольній групі склав менше 0, що відобража наявність незначного підвищення гетерозигот. Адекватність врахування рідкісних алелей в обох групах достатня та відповідає нерівномірному розподілу алелей ($\mu < 2$).

Розрахунок відношення шансів носіїв генотипу ТТ та алелю Т гену ЛПЛ основної групи відносно контрольної групи не показали вірогідних асоціацій наявності поліморфного алелю Т з розвитком АГ (табл. 3).

Таблиця 3
Відношення шансів для асоціації АГ з носійством генотипу ТТ та алелю Т

Генотипи	Відношення шансів (ДИ)	p
ТТ до СС	0,84 (0,24-2,9)	0,97
ТТ + СТ до СС	0,82 (0,33-2,04)	0,84

p – порівняння генотипу ТТ і алелю Т між основною та контрольною групами

Таблиця 4
Порівняння середніх показників холестерину, глюкози, BMI та артеріального тиску серед носіїв генотипів та алелей ЛПЛ основної групи з контрольною групою, M(St.D)

Показники	Контрольна група (n=47) Генотипи		p ₁	Основна група (n=38) Генотипи		p ₂
	СС n=14	СТ + ТТ n=33		СС n=13	СТ + ТТ n=25	
Холестерин, ммоль/л	4,34 (0,64)	4,86 (0,70)	0,023	6,63 (2,08)	7,05 (2,05)	0,56
Глюкоза, ммоль/л	3,92 (0,72)	4,43 (0,91)	0,07	5,06 (1,82)	5,8 (2,44)	0,35
BMI кг/м ²	23,5 (2,23)	23,27 (2,57)	0,77	26,75 (3,0)	29,83 (4,5)	0,034
САТ, мм.рт.ст.	115,21 (7,60)	112,12 (9,75)	0,29	164,54 (17,6)	158,84 (17,0)	0,34
ДАТ, мм.рт.ст.	70,07 (7,22)	70,56 (8,60)	0,76	96,08 (10,02)	94,84 (13,68)	0,77

Примітка: p₁ – порівняння між носіями генотипу СС та СТ+ТТ контрольної групи;

p₂ – порівняння між носіями генотипу СС та СТ+ТТ основної групи.

Виявлено, що рівень холестерину вірогідно вищий серед носіїв генотипів СТ та ТТ контрольної групи, ніж серед носіїв окремо тільки алелю С 4,34±0,64 та 4,86±0,70 (p=0,023).

Аналіз отриманих результатів показує, що в основній групі одночасно з підвищенням показників артеріального тиску спостерігається високий рівень холестерину в сироватці крові (>6,2 ммоль/л), що характеризує наявність помірної гіперхолестеринемії (6,2-7,5 ммоль/л). Також підвищувався біометричний індекс маси тіла та середній вік чоловіків був більшим 45 років. Отримані дані свідчать про те, що чоловіки даної групи можуть бути віднесені до категорії ризику розвитку ішемічної хвороби серця [10]. Контрольну групу складали чоловіки з нормальними рівнями холестерину та глюкози в сироватки крові, без надлишкової ваги за показником BMI та рівнем артеріального тиску нижчим показника 140/90 мм рт.ст., тому дану групу можна вважати групою популяційного контролю для визначення поліморфізму ЛПЛ. При дослідженні зв'язку між показниками АТ, вмістом холестерину та глюкози та наявністю алелю Т в групі чоловіків з артеріальною гіпертензією не встановлено вірогідних змін. Але нами було виявлено вірогідне підвищення показників BMI серед чоловіків основної групи носіїв алелю Т (генотипи СТ та ТТ) в порівнянні з носіями генотипу СС. Як відомо, підвищення BMI>25 кг/м² свідчить про наявність надлишкової ваги, а BMI>30 кг/м² є одним з критеріїв абдомінального типу ожиріння, що є однією із складових метаболічного синдрому-інсулінорезистентності [11]. Наявність даного зв'язку може свідчити про схильність осіб з даним генотипом до розвитку МС, складовими частинами якого є артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця [12]. Це підтверджує відомий факт, що LPL - фізіологічний кандидат для можливої інсулінорезистентності. Дійсно, накопичена велика кількість даних з епідеміологічних,

Як показали наші дослідження, серед носіїв генотипів СТ та ТТ в основній групі вірогідно вищими були показники BMI у порівнянні з носіями генотипу СС p=0,034 (табл. 4). Показники рівня ХС та глюкози у сироватці крові вірогідно не змінювались. Рівні САД та ДАД у носіїв алелю Т не відрізнялись від носіїв алелю С в гомозиготному варіанті.

експериментальних досліджень та досліджень трансгенних тварин в підтвердження ролі ЛПЛ і її гену в патогенезі інсулінорезистентності. Цей факт був першочергово встановлений для центральної ролі ЛПЛ в метаболізмі ліпопротеїнів і жирних кислот. В подальшому, на прикладі трансгенетичної тваринної моделі показано, що надмірна експресія ЛПЛ викликає інсулінорезистентність у кролів, що знаходились на дієті з високим вмістом жирів [13,14].

Таким чином, нами не встановлено зв'язку між поліморфізмом RvuII гену ЛПЛ та розвитком артеріальної гіпертензії. Але отримані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження даного поліморфізму в групі осіб з чітко встановленими ознаками метаболічного синдрому.

Вперше вивчено розподіл поліморфізму ЛПЛ у групі популяційного контролю та чоловіків із наявністю артеріальної гіпертензії у Черкаській популяції. Встановлені частоти генотипів в групі популяційного контролю, що складали СС – 29,79% СТ – 51,06%, ТТ – 19,15%, та алелей С – 55,32%, Т – 44,68 %. У чоловіків із наявністю артеріальної гіпертензії частоти генотипів та алелей гену ЛПЛ значно не відрізнялись від групи популяційного контролю: СС – 34,21 %, СТ – 47,37 %, ТТ – 18,42 %; С – 57,9 %, Т – 44,1 %.

Література

1. Свищенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи//Укр. кардіол. Журнал.-Додаток1.-2010.-С.
2. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases / N. Risch, K. Merikangas //Science.-1996.-N.273.-P. 1516-1517.
3. Harding R.M. Human Genome Diversity Project / R.M. Harding, A. Sajantila //Nature Genet. -1998. - V.18. - P. 307-308.
4. Brown P.O. Environmental Genome Project / P.O. Brown, L. Hartwell // Nature Genet.-1998.-V.18.-P.91-93.

5. S Cheng, Michael A. Grow, C. Pallaud et al. A multilocus genotyping assay for candidate markers of cardiovascular disease risk//Genome Res.-1999.-N.9.-P.936-949
6. Бидерман Б.В. Экспрессия липопротеинлипазы – эффективный показатель прогноза в-клеточного хронического лимфолейкоза/ Б.В Бидерман и др //Гематол. И трансфузиол.-2008.-Т.53,№5.-С.67-71
7. G.S. Sagoo, I. Tatt, G. Salanti et al. Seven Lipoprotein Lipase polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a HuGE association review and meta-analysis//Am.J.Epidemiol.-October 15, 2008.-kwn235v1
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії/ Під ред.. Є.П. Свіщенко.-К.,2004.-86 с.
9. Lalovic A. Sequeira R. DeGuzman et. Al. Investigation of completed suicide and genes involved in cholesterol metabolism/ A.. Lalovic, R .Sequeira / //Journal of Affective disorders.-2004.-N.79.-P.25-32.
10. Grundy S. M. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition / S. M. Grundy, H.B. Brewer, J.I. Cleeman et all. //Circulation.-2004.-N.109.-P.433-438.
11. Alberti K.G., Zimmet P., Shaww J. The metabolic syndrome- a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaww. //Lancet.-2005.-Vol.366.-P.1059-1062.
12. Abbasi F. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk/ F. Abbasi, B.W. Brown, C. Lamendola et all // J. Am Coll Cardiol.-2002.-N.40.-P.937-943.
13. Kitajima S. Overexpression of lipoprotein lipase improves insulin resistance induced by a high-fat diet in transgenic rabbits / S.Kitajima, M.Morimoto, E .Liu at. all.//Diabetologia.-2004.- N 47.-P.1202-1209.
14. Jeppesen J. Relationship between common lipoprotein lipase gene sequence variants, hyperinsulinemia, and risk of ischemic heart disease: a population-based study/ J. Jeppesen, T.W. Hansen, C. Torp-Pedersen et. all //Atherosclerosis.-2010.-Vol.211(2).-P.506-511.

Summary

ROLE OF LIPOPROTEIN LIPASE GENE PVU II POLYMORPHISM IN ARTERIAL HYPERTENSION PATHOGENESIS

Shlykova O.A.

Key words: Single nucleotide polymorphisms, lipoprotein lipase, arterial hypertension.

Single nucleotide polymorphisms manifest themselves variously in different population groups and this fact indicates at their significant interpopulation and interethnic distinctions and displays singularity of living conditions, nutrition and lifestyle of the population in different regions of the world. Therefore it is relevant to examine the single-nucleotide polymorphisms distribution in different populations and ethnic groups. The aim of the research was to analyze the distribution of lipoprotein lipase (LPL) gene Pvu II polymorphism in Cherkasy population and its relationship to development of arterial hypertension (AH). In order to study the LPL gene polymorphism 85 men aged from 19 to 66 were examined in 1st city hospital of Cherkasy. According to medical history, objective and additional examination methods, patients were divided into the following groups: control group – men with normal blood pressure parameters <140/90 (n = 47) and main group (n = 38) – men with AH. In the examined groups LPL gene polymorphism was detected by PCR method with subsequent restriction analysis using restriction enzyme Pvu II. LPL polymorphism distribution in population control group of men with hypertension in Cherkasy population was examined for the first time. The following genotype frequencies in the population control group were defined: CC – CT 29.79% – 51.06%, TT – 19.15%, and allele C – 55.32%, T – 44.68%. Genotypes and allele of LPL gene frequencies in men with hypertension did not differ significantly from population control group: CC – 34.21% CT – 47.37%, TT – 18.42%, C – 57.9%, T – 44.1%. Thus, no connection between LPL gene Pvu II polymorphism and hypertension development was detected.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

Матеріал надійшов до редакції 14.03.2011 р.

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Марков Ю.І., Слабкий Г.О.

УДК 614:616-083.98

РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ШВИДКОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ СОЦІОЛОГІЧНОГО ОПИТУВАННЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Марков Ю.І., Слабкий Г.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м. Київ,
Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, м. Київ

Результат надання медичної допомоги на догоспітальному етапі при невідкладних станах значною мірою залежить від її своєчасності, об'єму лікувальних заходів на місці події, якнайшвидшої госпіталізації та інших – чинників. Фактори, які значною мірою визначають прогноз лікування – наявність умов для надання невідкладної допомоги пацієнтам та різні аспекти організаційного характеру. Метою дослідження було вивчення на прикладі Київської міської станції швидкої медичної допомоги наявності умов для надання необхідної допомоги пацієнтам на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах. Методом анкетування проведено дослідження оцінки лікарями вищої кваліфікаційної категорії Київської станції швидкої медичної допомоги стану невідкладної медичної допомоги у м. Києві з урахуванням її наступності на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах. Досліджено: забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним обладнанням, інструментарієм, лікарськими препаратами для здійснення діагностичних заходів, надання невідкладної допомоги та проведення інтенсивної терапії. Отримані в ході дослідження дані свідчать про необхідність дооснащення машин швидкої медичної допомоги необхідним інструментарієм, обладнанням та лікарськими препаратами.

Ключові слова: швидка медична допомога, невідкладна медична допомога, догоспітальний етап, ранній госпітальний етап

Вступ

Результат надання медичної допомоги на догоспітальному етапі при невідкладних станах значною мірою залежить від її своєчасності, об'єму лікувальних заходів на місці події, якнайшвидшої госпіталізації та інших – чинників [2, 5, 7]. Фактори, які значною мірою визначають прогноз лікування – наявність умов для надання невідкладної допомоги пацієнтам та різні аспекти організаційного характеру [6].

Метою нашого дослідження було вивчення на прикладі Київської міської станції швидкої медичної допомоги (ШМД) наявності умов для надання необхідної допомоги пацієнтам на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення запланованих досліджень використали метод анкетування з подальшою комп'ютерною обробкою отриманих результатів.

Професійний рівень лікарів за напрямками досліджень розглядали за такими даними: вік, стать, шляхи підвищення професійної майстерності. Вивчали забезпечення машин ШМД необхідним обладнанням, інструментарієм та лікарськими засобами для діагно-

стики та лікування невідкладних станів, надання невідкладної допомоги та проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі.

Результати дослідження

На початку другої половини 2010 року нами проведено анкетування серед лікарів станції ШМД м. Києва. Було відібрано анкети, що їх заповнили респонденти із вищою кваліфікаційною категорією (53 випадки). Середній вік респондентів $52,2 \pm 1,1$ років. Серед них 27 осіб чоловічої статі (50,9%), 26 – жіночої (49,1%).

Основоположними передумовами надання в повному об'ємі невідкладної допомоги на догоспітальному етапі є забезпеченість санітарного транспорту необхідним обладнанням та інструментарієм. Надання невідкладної допомоги передбачає, насамперед, дотримання принципу АВС. В усіх схемах надання першої медичної допомоги на догоспітальному і госпітальному етапах завдання забезпечення прохідності дихальних шляхів вирішується першим [3]. Забезпечення машин ШМД засобами для захисту дихальних шляхів на догоспітальному етапі позитивно оцінили $84,9 \pm 4,9\%$ респондентів (45 випадків), негативно

та не визначилися з відповіддю по $7,5 \pm 3,6\%$ професіоналів (по 4 спостереження).

Не менш важливим на догоспітальному етапі є здійснення інфузійної терапії пацієнтам з невідкладними станами. Наявність засобів для здійснення інфузії відмічають $88,7 \pm 4,4\%$ лікарів (47 випадків). Заперечують забезпеченість машин ШМД засобами для інфузії $3,8 \pm 2,6\%$ респондентів (2 спостереження). Не визначилися з відповіддю – $7,5 \pm 3,6\%$ професіоналів (4 випадки).

При травмі одним із ефективних методів надання допомоги є транспортна іммобілізація [7]. Результати дослідження свідчать про забезпечення машин ШМД необхідним обладнанням для надання невідкладної допомоги на догоспітальному етапі, а саме – сучасними засобами іммобілізації у $75,5 \pm 5,9\%$ випадків (40 респондентів). $15,1 \pm 4,9\%$ лікарів (8 спостережень) заперечують забезпечення машин такими засобами. Не визначилися з відповіддю $9,4 \pm 4,0\%$ професіоналів (5 випадків).

Важливе значення у наданні невідкладної допомоги на догоспітальному етапі має адекватне знеболювання пацієнтів, зокрема при травматичних ураженнях [4, 7]. Рівень забезпечення машин ШМД для здійснення знеболювання на догоспітальному етапі позитивно оцінюють $92,5 \pm 3,6\%$ респондентів (49 спостережень), негативно $5,7 \pm 3,2\%$ лікарів (3 випадки). $1,9 \pm 1,9\%$ професіоналів (1 спостереження) – не визначилися з відповіддю.

Актуальним на догоспітальному етапі є здійснення інтенсивної терапії. Найефективнішим методом усунення гіпоксії при зупинці дихання є штучна вентиляція легень (ШВЛ) [4], що передбачає наявність відповідної апаратури. $81,1 \pm 5,5\%$ респондентів (43 спостереження) позитивно оцінюють рівень забезпечення машин ШМД необхідним інструментарієм та обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі шляхом захисту дихальних шляхів. Негативно оцінюють технічне забезпечення дихальної реанімації у машинах ШМД $13,2 \pm 4,7\%$, лікарів (7 випадків). $5,7 \pm 3,2\%$ (3 спостереження) не визначилися з відповіддю.

Забезпечення машин ШМД необхідним інструментарієм та обладнанням для інтенсивної терапії шляхом здійснення оксигенотерапії на догоспітальному етапі позитивно оцінили $75,5 \pm 5,9\%$ лікарів (40 випадків), негативно – $24,5 \pm 5,9\%$ респондентів (13 спостережень).

Важливим компонентом терапії на догоспітальному етапі, зокрема у пацієнтів з геморагічним шоком, є поновлення крововтрати – інфузійна терапія [1]. Це обумовлює вимоги до технічного забезпечення санітарного транспорту стосовно можливості проведення адекватного поновлення об'єму циркулюючої крові. Забезпечення машин ШМД засобами для здійснення інтенсивної терапії шляхом інфузії вважають позитивним $90,6 \pm 4,0\%$ респондентів (48 випадків). Негативним вважають рівень забезпечення здійснення інфузійної терапії – $5,7 \pm 3,2\%$ лікарів (3 спостереження). $3,8 \pm 2,6\%$ професіоналів (2 випадки) не визначилися з відповіддю.

Для підвищення ефективності лікування невідкладних станів на догоспітальному етапі зростають вимоги до діагностики. Останнє передбачає використання спеціальних приладів, що спрощують можливості лікаря шляхом додання об'єктивності діагностичному процесу. Рівень забезпечення машин ШМД необхідним інструментарієм та обладнанням для проведення діагностичних та лікувальних заходів при невідкла-

дних станах на догоспітальному етапі позитивно оцінюють $98,1 \pm 1,9\%$ респондентів (52 спостереження), відмічаючи можливість проведення на догоспітальному етапі електрокардіографії, що дозволяє вчасно діагностувати складні клінічні стани з ураженням серцево-судинної системи. Наявність біохімічних тестів експресдіагностики інфаркту міокарда відмічають $15,1 \pm 4,9\%$ лікарів (8 випадків). $90,6 \pm 4,0\%$ професіоналів (48 спостереження) позитивно оцінюють можливості експрес-діагностики рівня глікемії, що значно розширює можливості діагностично-лікувального процесу.

Важливим, хоча й відносно простим, додатковим методом діагностики є термометрія. $84,9 \pm 4,9\%$ респондентів (45 спостережень) серед інших відмічають можливість здійснення на догоспітальному етапі термометрії.

Як свідчать результати анкетування, у $92,5 \pm 3,6\%$ спостереженнях (49 респондентів) забезпечення машин дозволяє використовувати під час лікувальних заходів дефібрилятор, що суттєво розширяє можливості бригади ШМД.

Для підвищення ефективності лікування на догоспітальному етапі важливе значення має забезпечення машин ШМД необхідними лікарськими засобами для надання невідкладної медичної допомоги на догоспітальному етапі при наступних станах: кардіогенний шок, гострий коронарний синдром, шлуночкова тахікардія, надшлуночкова тахікардія, електромеханічна дисоціація, гострий набряк легень, атріовентрикулярна блокада, напад бронхіальної астми, гострі екзогенні отруєння (пероральні, інгаляційні), тромбоемболія легеневої артерії, анафілактичний шок, травматичний шок, гіпертензивний криз, гіпотермія, тепловий удар, судоми, розлади дихання.

Результати дослідження свідчать про наступний рівень забезпечення фармакологічними препаратами для лікування зазначених клінічних станів. Отримані позитивні відповіді (у дужках вказано число випадків): у $100 \pm 0,0\%$ респондентів (53) – стосовно наркотичних анальгетиків, $92,5 \pm 3,6\%$ лікарів (49) – стосовно закису азоту, $96,2 \pm 2,6\%$ професіоналів (51) – стосовно антиангінальних препаратів; по $98,1 \pm 1,9\%$ лікарів (по 52) – стосовно медикаментів антиаритмічної дії та антихолінергічних препаратів; $83,0 \pm 5,2\%$ лікарів (44) – стосовно ліків антитромботичної дії; $64,2 \pm 6,6\%$ респондентів (34) – стосовно антидотів, $92,5 \pm 3,6\%$ лікарів (49) – стосовно препаратів бронхолітичної дії та гіпотензивних, а також кисню; $94,3 \pm 3,2\%$ професіоналів (50) – стосовно адреноміметиків, $100,0 \pm 0,0\%$ лікарів (53) – стосовно кортикостероїдів.

Лише $22,6 \pm 5,7\%$ респондентів (12 спостережень) позитивно оцінюють наявність в машинах ШМД умов для зігрівання пацієнтів при гіпотермії.

На запитання щодо забезпечення машин ШМД необхідним інструментарієм та обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі при станах, що супроводжуються: гострою дихальною недостатністю отримано у $83,0 \pm 5,2\%$ випадках (44 випадки) позитивну, а у $17,0 \pm 5,2\%$ випадках (9 спостережень) – негативну відповідь; гострою серцево-судинною недостатністю – позитивно відповіли $94,3 \pm 5,2\%$ респондентів (50 випадків), а $5,7 \pm 3,2\%$ лікарів дали негативну відповідь; розладами свідомості $84,9 \pm 4,9\%$ професіоналів (45 спостережень) відповіли позитивно та $11,3 \pm 4,4\%$ лікарів (6 випадків) – негативно.

Важливе значення відіграє у наданні невідкладної допомоги травмованим, застосування засобів іммобі-

лізації [4, 7]. На запитання: чи достатньо оснащені машини ШМД сучасними умовами для транспортування травмованих пацієнтів, стосовно транспортних шин позитивно відповіли 90,6±4,0% респондентів (48 випадків), негативно – 7,5±3,6% лікарів (4 спостереження); щодо носилок (у т.ч. з щитом для пацієнтів з ушкодженням хребта) ствердно відповіли 90,6±4,0% лікарів (48 випадків), негативно – 9,4±4,0% професіоналів (5 спостережень). Стосовно шийного комірка позитивна відповідь зафіксована у 92,5±3,6% випадках (49 лікарів), негативно відповіли 7,5±3,6% лікарів (4 спостереження). Наявність протишокового костюма підтвердили 7,5±3,6% респондентів (4 випадки); заперечили – 92,5±3,6% професіоналів (49 спостережень).

Достатній рівень забезпечення машин ШМД необхідним обладнанням, інструментарієм та лікарськими засобами для діагностики та лікування невідкладних станів, проведення інтенсивної терапії сприятиме забезпеченню пацієнтів медичною допомогою сучасного рівня та дотримання її наступності між догоспітальним та раннім госпітальним етапами.

Висновки

На думку найдосвідченіших професіоналів – лікарів вищої категорії, рівень забезпечення машин ШМД становить:

1. Необхідним інструментарієм та обладнанням:
1. Для захисту дихальних шляхів 84,9±4,9% при наданні невідкладної медичної допомоги та 81,1±5,5% при проведенні інтенсивної терапії.
2. 88,7±4,4% для проведення інфузії лікарських препаратів з метою надання невідкладної допомоги та 90,6±4,0% для здійснення інтенсивної терапії.
3. Для іммобілізації понад 90%, а саме – транспортними шинами та носилками (у т.ч. при ушкодженнях хребта) – 90,6±4,0%, шийного комірка – у 92,5±3,6%.
4. 7,5±3,6% стосовно можливості застосування протишокового костюма.
5. 92,5±3,6% для здійснення знеболювання на догоспітальному етапі
6. 98,1±1,9% для виконання електрокардіографії, 90,6±4,0% – для експресдіагностики рівня глікемії; 84,9±4,9% – для здійснення термометрії

та 15,1±4,9% для біохімічних тестів експресдіагностики інфаркту.

7. 92,5±3,6% для використання дефібрилятора.
8. 22,6±5,7% для зігрівання пацієнтів при гіпотермії.

II. Лікарськими препаратами: наркотичні анальгетики – 100%, закис азоту – 92,5±3,6%, антиангінальні – 96,2±2,6%; антиаритмічної дії 98,1±1,9%, антихолінергічної дії – 98,1±1,9%; антитромботичної дії – 83,0±5,2%; антидоти – 64,2±6,6%, бронхолітичної дії – 92,5±3,6%; гіпотензивні – 92,5±3,6%, кисень – 92,5±3,6%; адреноміметики – 94,3±3,2%, кортикостероїди – 100,0±0,0%.

Отримані в ході дослідження дані свідчать про необхідність дооснащення машин швидкої медичної допомоги необхідним інструментарієм, обладнанням та лікарськими препаратами.

Література

1. Глумчер Ф.С. Тактика инфузионной терапии геморрагического шока на догоспитальном этапе / Матеріали симп. (V школи-семинару) "Проблемні питання медицини невідкладних станів", 5-6 квітня 2007 р. Київ, 2007. – С. 29-31.
2. Грунтовский Г.Х., Барыш А.Е., Болховитин П.В., Шманько А.П., Беренов К.В., Попсуйшапка К.А. Система оказания медицинской помощи пострадавшим с повреждениями позвоночника при дорожно-транспортных происшествиях / Травма. – 2004. – Т.5. - №1. – С. 9-12.
3. Данилов О.Л., Литвинчук Н.П. Встановлення прохідності дихальних шляхів при швидкій та невідкладній допомозі / Матеріали наук. симп. "Сучасні проблеми медицини невідкладних станів", 21-22 травня 2009 р. Київ, 2009. – С. 55-58.
4. Медицина неотложных состояний: учебник / И.С. Зозуля, А.В. Вершигора, В.И. Боброва и др.; под ред. И.С. Зозули. К.: Медицина, 2008. – 696 с.
5. Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе / Вольный И.Ф., Постернак Г.И., Пешков Ю.В., Ткачева М.Ю. / Под ред. Никонова В.В., Белебезьева Г.И. – Донецк, 2007. – 224 с.
6. Чакина Н.В., Емельянова Е.А., Князева Е.В., Шелест Т.В., Вилков А.Н., Скороход Ю.В., Сухина Т.В., Жадан Ю.Н. Современные подходы к лечению политравмы в условиях крупного промышленного города / Медицина неотложных состояний. – 2008. - №5 (18). – С. 50-53.
7. Яковцов И.З., Гулько Б.В., Рынденко С.В., Тесленко И.В., Яковцов Е.П. Лечебно-диагностическая тактика при политравме на догоспитальном этапе // Проблемы військової охорони здоров'я. 36. наук. пр. Української військово-медичної академії. Вип. 17. - К.: Шико, 2006. – С. 180-185.

Summary

RESOURCE PROVISION OF AMBULANCE CARE AT THE PREHOSPITAL STAGE BASED UPON THE RESULTS OF PUBLIC POLL AMONG HEALTH CARE PROFESSIONALS.

Markov Y.I., Slabkyi G.O.

Key words: ambulance, emergency care, prehospital stage, early hospital stage

The result of medical care at the prehospital stage under exigent conditions largely depends on its timeliness, the volume of medical measures on the spot, rapid hospitalization and other factors. Factors which determine the prognosis of treatment are the availability of conditions for emergency care and organizational aspects. The aim of the research was to examine the availability of conditions to deliver health care to patients at prehospital and early hospital stages as exemplified by Kiev ambulance station. The quality evaluation of emergency care condition in Kyiv (taking into account its succession at prehospital and early hospital stages) was performed by means of questionnaire survey among the doctors of higher qualification category at Kyiv emergency care station. The provision of ambulance vehicles with necessary equipment, tools, medications for diagnostic measures, first aid and intensive therapy was investigated. In the course of research the necessity for additional equipment of ambulance vehicles with required facilities, tools and medications has been revealed.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk
Ukrainian Institute of Strategic Studies of Health of Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 10.02.2011 р.

© Приходько О. Б., Ємець Т. І.
УДК 614.715

АСИМЕТРИЯ РОЗПОДІЛУ ПИЛКУ АНЕМОФІЛЬНИХ РОСЛИН

Приходько О. Б., Ємець Т. І.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя

Понимание закономерностей изменения концентрации пыльцы в воздухе важно для профилактики сезонных аллергических заболеваний. Заблаговременное предупреждение больных и врачей позволит не допустить массовых обострений поленовых аллергий. Целью работы было определение асимметрии распределения пыльцы по дням в период цветения анемофильных растений, в результате чего продлеваются проявления аллергических реакций у населения. Материалом исследования были данные аэробиологического мониторинга в городе Запорожье в период с 2006 по 2010 год на примере амброзии, шелковицы, березы, сосны и вяза. Асимметрию оценивали как отношение центрального момента третьего порядка к среднему квадратичному отклонению в третьей степени с доверительным интервалом в 95%. Распределение пыльцы во времени имеет позитивную асимметрию в среднем на уровне $0,9 \pm 0,32$. Пыльца амброзии распределяется по дням почти симметрично - $0,28 \pm 0,36$. Распределение пыльцы березы, шелковицы и сосны имеет позитивную асимметрию близко единицы. Распределение пыльцы вяза наиболее асимметричное - $1,27 \pm 0,68$. Вяз цветет до появления листьев, что возможно способствует пролонгированной циркуляции пыльцы в воздухе по сравнению с другими видами. Как перспективное направление, представляет интерес исследование значения зеленых насаждений в очистке воздуха от аллергенной пыльцы.

Ключевые слова: аэробиология, пыльца, полиноз, бронхиальная астма, асимметрия нормального распределения.

Розуміння закономірностей зміни концентрації пилку у повітрі важливо для профілактики сезонних алергічних захворювань. Завчасне попередження хворих та лікарів дозволить не допустити масових загострень поленових алергій. Але статистична обробка даних моніторингу концентрації пилку та пошук закономірностей і причин формування небезпечної аероалергенної ситуації зустрічається дуже рідко. Це пояснюється неможливістю використання загальноприйнятих методів. Набуває актуальності адаптація та розробка нових статистичних підходів до обробки даних аеробіологічних досліджень.

Аналізуючи літературні дані, можна дістати висновок, що на формування аероалергенної ситуації впливають річна циклічність формування пилку певними видами рослин та погода під час палінації. Пауль Комтоїс проаналізував дані аеропалінологічного моніторингу за 11 років, які склали 4070 днів. Він порівняв розподіл пилку у часі з нормальним (Гаусовим) розподілом і довів, що за рахунок різких стрибків концентрації пилку реальні дані далекі від нормального розподілу. Також, Пауль Комтоїс наголосив на постійній асиметрії реальних показників і запропонував використовувати гама-розподіл, як такий, що краще описує динаміку концентрації пилку у повітрі [1].

Методи непараметричної статистики використовували М. Латалова із співавторами [3]. Цей метод набув популярності і зустрічається все частіше [4]. Він оснований на розгляді терміну палінації у залежності від перцентилію розподілу пилку по днях. Дні палінації розділяють на періоди: 1-2,5; 2,5-5; 5-25; 25-50; 50-75; 75-95; 95-99 відсотків середньодобової кількості пилку від загальної суми. Метод дозволяє показати особливості палінації у вигляді діаграми і візуально визначитися з терміном палінації і асиметричністю розподілу. Проте метод має і недоліки. За ним не можливо оцінити максимальні значення у пікові дні, та і з терміном можна помилитися. Наприклад, у Запоріжжі на весні при сухій погоді спостерігаються сильні вітри, які мо-

жуть викликати пилові бурі. З пилком значна частина пилку минулого року може опинитися у повітрі. Його вміст може сягати високого рівня, що може бути помилково визначено, як початок палінації.

Що до розподілу пилку у повітрі по днях, то є сума різних факторів, які треба вивчати окремо. Для того, щоб здійснити запилення, розкриття пилковиків у рослин повинно відбуватися одночасно. Якщо відкинути всі інші фактори, то вірогідність відхилення від оптимального часу однакова як в один, так і в інший бік. Тобто, розподіл пилку у часі повинен проходити за нормальним (Гаусовим) законом. Закон нормального розподілу – фундаментальний закон, що описує більшість параметрів організмів. Але від класичного «ріст», який розглядається як приклад нормального розподілу в літературі зі статистики, час викиду пилку напряму залежить від здатності до розмноження. Тому цей показник знаходиться під жорстким стабілізуючим добром. Описують нормальний розподіл середнє і стандартне відхилення (σ). Для пошуку середнього дня цвітіння, як середнього арифметичного, необхідно визначитися з терміном палінації, що має труднощі. Це пов'язано з тим, що незначна кількість пилку (наприклад амброзії) присутня у повітрі весь рік. Зручно використовувати медіану (день, на який приходиться половина пилку). Враховуючі те, що на період цвітіння приходиться більше 90% пилку, помилка буде незначна. Але, при оцінюванні стандартного відхилення, використовувати дані всього року не доцільно. На дисперсію впливають як частота варіанти, так і на скільки її значення відрізняється від середнього. Наприклад, пилок, який є у повітрі в травні в суху та вітряну погоду не має відношення до розподілу пилку під час цвітіння, але значно підвищує дисперсію.

Розподіл пилку у часі, зазвичай, має позитивну асиметрію. Пояснення цього у тому, що вірогідність впіймати пилок до того як він покине пилковик дорівнює нулю, а під час розкриття пилковика – максимальна та буде поступово знижуватися у часі згідно з

гама-розподілом (розподіл Ерланга, при $k=1$). Вочевидь, причина цього явища залежить від накопичення пилку у навколишній середовищі. Пилок, який покинув пилоквіток, деякий час знаходиться у повітрі і осідає на поверхнях, з яких може повторно зірватися при поривах вітру. Цікаво, що деякі автори відмічають підвищений вміст пилку в урбанізованих районах нової за будови без старих дерев, при тому, що кількість рослин, які продукують цей пилок, значно менше, чим за околицею міста [2]. Це свідчить про таку характеристику середовища, як буферність, тобто здатність до утримання пилку. Мабуть, на цю характеристику впливає озеленення міст, тому що дерева являються фільтром, який очищує повітря, в тому числі і від пилку. Також треба пам'ятати про фізіологічні особливості рослин. Зрілий пилоквіток, розкриваючись, викидає максимальну кількість пилку, але деякі зерна залишаються і покидають пилоквіток через певний час.

Таким чином, ефект затримки, який залежить від якості середовища та фізіологічних особливостей анемофільних рослин, здатний «розтягнути» в часі палінацію і, як наслідок, клінічні симптоми поленових алергій.

Метою роботи було визначення асиметрії розподілу пилку по днях в період цвітіння анемофільних рослин, в наслідок якої подовжуються прояви алергенних реакцій у населення.

Матеріали та методи досліджень

Матеріалом дослідження були результати аеробіологічного моніторингу, які отримані нами у Запоріжжі в період з 2006 по 2010 рік на прикладі амброзії, шовковиці, берези, сосни та в'язу. Ці рослини продукують більшість пилку і до їх складу входить незначна кількість видів, які цвітуть одночасно, що виключає полімодальність розподілу. Так, пилок амброзії продукують *Ambrosia artemisiifolia* L. та близький вид – чорнощир (*Cyclachena xanthiifolia* Fresen.), шовковиці – *Morus alba* L. і *M. nigra* L., берези – *Betula pendula* L. Ендемік Запоріжжя береза дніпровська (*B. borispshenica* Klok.) вкрай рідкісний вид і навряд чи представлений в паліноспектрі. Найпоширеніший вид сосни – *Pinus sylvestris* L. Род *Ulmus* представлений двома видами, які також цвітуть одночасно: в'яз гладенький (*U. laevis* Pall.) і берест (*U. carpinifolia* Rupp.). Нажаль, з технічних причин, важко викласти дані щодобової концентрації пилку, але вони доступні для фахівців на сайті Європейської мережі аероалергенного спостереження (EAN).

Для пошуку середнього дня цвітіння, як середнього арифметичного, визначали термін цвітіння, як період від сталого підйому концентрації пилку в повітрі, яке відбувалося у межах 1-2% від загальної кількості, і до дня, коли кількість пилку зменшувалася, а загальна

кількість сягала 98-99%. Такий підхід пояснюється тим, що нам було необхідно оцінити «хвіст», який тягнеться після цвітіння. Оскільки варіантом у нашому дослідженні є доба, а кількість пилку в цю добу є частотою варіанти, необхідно цей показник враховувати. Середнє арифметичне – це відношення суми всіх членів сукупності до кількості членів сукупності.

$$\bar{X} = (\sum(M \cdot X)) / M \text{ взагалі}$$

Де:

\bar{X} – доба, або скоріше номер доби, коли робились спостереження.

M – середньодобова кількість пилку, яка спостерігалася на \bar{X} добу.

M взагалі – загальна сума пилових зерен.

Також треба враховувати особливості аеробіологічних даних під час пошуку стандартного відхилення. У формулі присутня частота варіанти і відсутня кількість степенів свободи, якою можна знехтувати у зв'язку з великими значеннями M взагалі:

$$\sigma = (\sum(M(X - \bar{X})^2)) / M \text{ взагалі}^{1/2}$$

Асиметрію оцінюють різними методами, наприклад, порівнюючи середнє арифметичне і медіану. Але, найчастіше знаходять критерій або коефіцієнт асиметрії як відношення центрального моменту третього порядку до сигми у третій степені.

$$g_1 = (\sum(M(X - \bar{X})^3)) / (M \text{ взагалі} \cdot \sigma^3)$$

Результати та їх обговорення

Для амброзії значна асиметрія спостерігалася у 2006 і 2009 році. При цьому у 2009 році пилку було дуже мало, а максимума спостерігалася з самого початку цвітіння. У 2008 році мали майже ідеальний симетричний результат. А в 2010 році була зафіксована негативна асиметрія – внаслідок спекотного літа цвітіння почалося значно раніше, але було незначним і розподіл мав «лівий хвіст». Це означає, що розподіл пилку амброзії по днях має незначну позитивну асиметрію. Найбільшу асиметрію з таксонів, що досліджуються, має розподіл пилку в'язу. Розподіл пилку берези, шовковиці та сосни має позитивну асиметрію близько одиниці. Середні показники з довірчим інтервалом у 95% по п'яти видах склали $g_1 = 0,9 \pm 0,32$; при $\sigma = 0,37$. Низька асиметрія розподілу амброзії можливо пов'язана з терміном цвітіння. Амброзія має значний потенціал у продукуванні нових квітів після початку цвітіння і, зазвичай, припинення палінації пов'язане з несприятливими умовами, які спостерігаються восени. Коли починаються затяжні дощі, повітря швидко очищується від пилку. І навпаки, в'яз цвіте дуже рано, коли настає суха вітряна погода, і коли відсутнє листя на деревах, що сприяє пролонгованій циркуляції пилку в повітрі, у порівнянні з іншими видами. Коефіцієнти асиметрії пилку по днях цвітіння кадані в таблиці.

Таблиця
Коефіцієнт асиметрії розподілу пилку по днях цвітіння

	2006	2007	2008	2009	2010	середнє	σ
Амброзія	0,65	0,07	0,00	0,79	- 0,11	$0,28 \pm 0,36$	0,41
Шовковиця	0,86	0,04	1,18	1,53	1,41	$1,00 \pm 0,52$	0,60
В'яз	1,83	2,35	0,77	0,82	0,57	$1,27 \pm 0,68$	0,78
Сосна	1,34	1,23	0,72	0,92	0,53	$0,95 \pm 0,30$	0,34
Береза	1,16	1,28	1,08	0,22	1,30	$1,01 \pm 0,40$	0,45

Висновки

Розподіл пилку у часі має позитивну асиметрію в середньому на рівні $0,9 \pm 0,32$.

Розподіл пилку в'язу, який цвіте до появи листя, більш асиметричний $1,27 \pm 0,68$, а пилку амброзії майже симетричний $0,28 \pm 0,36$.

Як перспективний напрямок, представляє інтерес дослідження значення зелених насаджень в очищенні повітря від пилку.

Література

1. Comtois P. The gamma distribution as the true aerobiological probability density function (PDF) /

Paul Comtois // *Aerobiologia*. – 2000. – Vol. 16. – Number 2. – P. 171-176.

2. Gonzalo-Garijo M. A. Differences in spatial distribution of airborne pollen concentrations at different urban locations within a city / M. A. Gonzalo-Garijo, Tormo-Molina R. // *J Invest Allergol Clin Immunol*. – 2006. – Vol. 16 (1). – P. 37-43.
3. Latałowa M. Seasonal variations in the atmospheric Betula pollen count in Gdansk (Southern Baltic coast) in relation to meteorological parameters / M. Latałowa, M. Miętus, A. Urska // *Aerobiologia*. – 2002. – Vol. 18. – Number 1. – P. 33-43.
4. Puc M. Threat of allergenic airborne grass pollen in Szczecin, NW Poland: the dynamics of pollen seasons, effect of meteorological variables and air pollution / Małgorzata Puc // *Aerobiologia*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 65-70.

Summary

ASYMMETRY IN DISTRIBUTION OF ANEMOPHILY PLANTS POLLEN

A. B. Prykhodko, T. I. Emets, L. M. Titova

Key words: aerobiology, pollen, pollenosis, bronchial asthma, asymmetry of normal distribution

It is very important to realize the regularity in changing of pollen concentration in the air for the preventive measures of seasonal allergic diseases. Patients and doctors are to be warned about seasonal changes to avoid the mass intensifying of pollen allergy. The purpose of the research was the determination of asymmetry of pollen distribution on each day during the period of flowering of anemophily plants as the result of which allergic reactions are prolonged. The research material was based on the information of the aerobiological monitoring in the town of Zaporozhye in the period from 2006 to 2010 by the example of ragweed, mulberry, birch, pine-tree and elm. The asymmetry was estimated as the dependence of central moment upon the third degree standard deviation in the third degree to the confidence interval in 95%. The distribution of pollen in time has positive asymmetry at the average of $0,9 \pm 0,32$. Ragweed's pollen is distributed almost symmetrically on each day ($0,28 \pm 0,36$). The distribution of elm's pollen is the most asymmetric ($1,27 \pm 0,68$). Since elm bears blossom before the appearance of leaves, it can cause the prolonged circulation of its pollen in the air in comparison with other kinds of plants. The study of green plants and their role in air cleansing of allergenic pollen is a promising and advanced direction in research.

Zaporizhzhya State Medical University of Health of Ukraine, Zaporizhzhya

Матеріал надійшов до редакції 4.02.2011 р.

© Руденко Л.А., Катрушов О.В., Нікітенко А.В., Шаповаленко Н.Ю., Сівкова Н.М., Нестеренко С.І., Бєлікова І.В.
УДК 613.62:656.2(477.53)

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ПРОВІДНИКІВ ПАСАЖИРСЬКОГО СПОЛУЧЕННЯ СТАНЦІЇ ПОЛТАВА СТГО «ПІВДЕННА ЗАЛІЗНИЦЯ» ЗА УМОВ ПЕРЕВЕДЕННЯ ПОТЯГІВ НА ЕЛЕКТРОТЯГУ

Руденко Л.А.¹, Катрушов О.В.¹, Нікітенко А.В.², Шаповаленко Н.Ю.², Сівкова Н.М.², Нестеренко С.І.², Бєлікова І.В.¹

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»¹

ДЗ «Відділкова клінічна лікарня ст. Полтава» СТГО «Південна залізниця»²

Исследование посвящено сравнительной оценке показателей общей заболеваемости и заболеваемости с временной утратой работоспособности проводников пассажирских вагонов станции Полтава СТГО «Південна Залізниця» в период до- и после перевода поездов на электротягу. Целью исследования было выявление возможного неблагоприятного влияния нового фактора – электромагнитного излучения промышленной частоты на состояние здоровья определенного контингента персонала пассажирских вагонов. Объектом исследования были проводники пассажирских вагонов станции Полтава СТГО «Південна Залізниця». Предмет исследования – сравнительная гигиеническая оценка состояния здоровья проводников железнодорожного пассажирского сообщения в период до- и после перевода поездов на электротягу. Исследования проводились на базе ГУ «Отделенческая клиническая больница ст. Полтава» методом сплошной выборки статистической отчетности. Полученные нами данные по заболеваемости с временной нетрудоспособностью и показатели распространенности заболеваемости проводников вагонов железнодорожного транспорта пассажирского сообщения станции Полтава СТГО «Південна Залізниця» при переводе на электротягу не привело к статистически значимым изменениям за период наблюдения. Однако мы считаем, что имеется необходимость дальнейшего наблюдения за состоянием здоровья контингента проводников, так как действие нового фактора (электромагнитного излучения промышленной частоты) на организм работающих имеет пролонгированное действие, поэтому только при условии длительного действия данный фактор у человека может вызвать появление синдромов патогенетически обусловленных патологических состояний - заболеваний эндокринной системы и крови, психические расстройства и др.

Ключевые слова: электромагнитное излучение промышленной частоты, заболеваемость с временной нетрудоспособностью, распространенность заболеваемости.

Гігієнічна оцінка характеру та умов праці провідників пасажирського сполучення Укрзалізниці на сучасному етапі розвитку суспільства є дуже важливою та актуальною. Розвиток медичної науки взагалі, та гігієни зокрема, ставить актуальними питання профілактики дії умов та характеру праці на організм персоналу. Праця провідників потягів пасажирського залізничного сполучення постійно пов'язана з впливом на організм цілого ряду фізичних, хімічних, біологічних, психологічних та інших факторів: різкі зміни температурного режиму, шум та вібрація, електромагнітні поля промислової частоти, запиленість, підвищений рівень мікробної забрудненості повітря та внутрішніх приміщень вагонів, порушення режиму сну та відпочинку, психофізіологічні та нервово-емоційні навантаження, тощо [9, 11, 12, 14, 15]. Дослідження, що направлені на виявлення закономірностей формування здоров'я провідників пасажирських вагонів в сучасних умовах під впливом виробничих факторів з метою наукового обґрунтування мало затратних та ефективних заходів по оздоровленню мають велике значення, так як тривалий вплив шкідливих факторів на організм працюючих погіршує стан здоров'я та призводить до виникнення різноманітних захворювань, що негативно впливає на виконання робітниками службових обов'язків [9, 11, 16].

Також потрібно підкреслити, що переобладнання рухомого складу новою сучасною технікою, розробка та вдосконалення нових прогресивних технологій в обслуговуванні пасажирів - все це корінним чином змінює характер та умови праці, створює нові проблеми профілактики несприятливого впливу на організм персоналу чинників виробничого середовища, а також потребує перегляду нормативних документів, які б зменшували втому, підвищували працездатність та знижували захворюваність провідників пасажирського сполучення.

Дане дослідження присвячене порівняльній характеристиці показників загальної захворюваності та захворюваності з тимчасовою втратою працездатності провідників пасажирських вагонів станції Полтава СТГО «Південна Залізниця» в період до- та після переведення потягів на електротягу.

Метою дослідження було виявлення можливого несприятливого впливу нового чинника – електромагнітного випромінювання промислової частоти на стан здоров'я визначеного контингенту персоналу пасажирських вагонів.

Об'єктом дослідження були провідники пасажирських вагонів станції Полтава СТГО «Південна Залізниця».

Предмет дослідження – порівняльна гігієнічна оцінка стану здоров'я провідників залізниці пасажирсько-

го сполучення в період до- та після переведення потягів на електротягу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на базі ДЗ «Відділкова клінічна лікарня ст. Полтава» методом суцільної вибірки статистичної звітності.

Проблема несприятливої дії електромагнітних полів (ЕМП) на працівників, населення та екологічні системи нині особливо актуальна. Це пов'язано з тим, що антропогенні електромагнітні випромінювання (ЕМВ) в десятки тисяч разів перевищують природний електромагнітний фон. Зокрема, за останні 50 років потужність ЕМВ від експлуатованих у промисловості й на транспорті джерел зросла більше ніж у 50 000 разів [3, 4, 6, 7, 8].

Електромагнітне поле (ЕМП) - фізичне поле рухомих електричних зарядів, в якому здійснюється взаємодія між ними. Окремі прояви ЕМП - електричне і магнітне поля. Оскільки електричне і магнітне поля породжують в сусідніх точках простору відповідно магнітне і електричне поля, ці обидва пов'язаних між собою поля розповсюджуються у вигляді єдиного ЕМП [3, 10]. ЕМП характеризуються частотою коливань f (або періодом $T = 1/f$), амплітудою E (або H) і фазою, що визначає стан хвильового процесу в кожен момент часу. Частоту коливань виражають в герцах (Гц), кілогерцах ($1 \text{ кГц} = 10^3 \text{ Гц}$), мегагерцах ($1 \text{ МГц} = 10^6 \text{ Гц}$) і гігагерцах ($1 \times 10^9 \text{ Гц}$). У хвильовій зоні випромінювання оцінюється у величинах щільності потоку потужності - ватах на квадратний сантиметр.

У випадку нашого дослідження персоналу після переведення потягів на електротягу доводиться працювати з джерелами ЕМП промислової частоти 50 Гц при напрузі в контактній мережі 27 кВ. Провідники перебувають у ближній зоні, а основним параметром, що характеризує біологічну дію ЕМВ, є електрична напруженість. Магнітна ж складова помітного впливу на організм не чинить, бо напруженість магнітного поля в даному випадку не перевищує 25 А/м. Згідно з ДНАОП 0.03-3.13-85 "Гранично допустимі рівні магнітних полів частотою 50 Гц" їх шкідлива біологічна дія виявляється при напруженості 1,4 кА/м. Гранично допустимий рівень напруженості електричного поля встановлюється 25 кВ/м. [5].

Для вимірювання напруженості електричного і магнітного полів частотою 50 Гц використовували прилади ВЕМП-1 і ВЕМП-Т; напруженість електричного поля промислової частоти вимірювали приладами ПЗ-1 і ВНЕП-50 [5, 13].

Результати та їх обговорення

У основі біологічної дії ЕМП на живий організм лежить поглинання енергії тканинами. Його величина визначається властивостями опромінюваної тканини або її біофізичними параметрами - діелектричною постійною і провідністю. Тканини організму у зв'язку з великим вмістом в них води слід розглядати як діелектрики. Глибина проникнення ЕМП в тканині тим більше, чим менше поглинання. При загальному опромінюванні тіла енергія проникає на глибину 0,001 довжини хвилі. Залежно від інтенсивності дії і експозиції, довжини хвилі і початкового функціонального стану організму ЕМП викликають в тканинах зміни з підвищенням або без підвищення їх температури [13].

На біологічну реакцію впливають наступні параметри електромагнітного поля: - інтенсивність електромагнітного поля; - частота випромінювання; - тривалість опромінювання; - модуляція сигналу; - поєднання частот електромагнітних полів; - періодичність дії.

Поєднання вище перелічених параметрів може мати наслідки, що істотно розрізняються, для реакції опромінюваного біологічного об'єкту. Особи, що тривалий час знаходяться в зоні ЕМ-випромінювання, пред'являють скарги на слабкість, дратівливість, швидку стомлюваність, ослаблення пам'яті, порушення сну [1].

За тривалої дії ЕМ-випромінювання у людини виникають чітко виражені синдроми захворювань ендокринної системи і крові, психічних розладів [2]. Відбуваються дистрофічні зміни нервових клітин гіпокампу, який виконує вегетативні функції і функції пам'яті. Змінюються електрична активність клітин мозку, умовні і безумовні рефлексі, зазнають ураження органи чуття, кіркові і підкіркові центри аналізаторів мозку та периферійної ланки рефлекторної дуги. Виявлено природу порушення механізмів внутрішньо кортикального гальмування, патогенетичні ланки формування вищої нервової діяльності, які спричиняють психічні і неврологічні розлади [1, 13].

Усе це становить проблему регламентації дії електромагнітного поля як для працівників на транспорті, а також і для населення України, що користується послугами електротранспорту.

Одним з важливих показників впливу чинників виробничого середовища на організм працюючих є захворюваність з тимчасовою непрацездатністю. Як видно з даних таблиці 1, переведення потягів пасажирського сполучення станції Полтава СТГО «Південна Залізниця» на електротягу не призвело до суттєвих змін показників захворюваності з тимчасовою непрацездатністю.

Таблиця 1
Показники захворюваності з тимчасовою непрацездатністю серед провідників залізничного транспорту (у випадках на 100 працюючих)

Показники	2005-2006 рр. (потяги з дизельною тягою)	2008-2009 рр. (потяги з електротягою)
Разом	87,97 ± 9,46	70,53 ± 7,54
Інфекційні захворювання	3,40 ± 0,38	2,05 ± 0,19
Захворювання нервової системи	0,450 ± 0,107	0,610 ± 0,108
Захворювання системи кровообігу	3,150 ± 0,028	3,090 ± 0,024
Захворювання органів дихання	38,12 ± 2,74	35,52 ± 3,42
Захворювання органів травлення	3,61 ± 0,22	2,55 ± 0,17
Захворювання шкіри	5,08 ± 0,63	3,7 ± 0,34
Захворювання кістково-м'язової системи	16,38 ± 2,15	12,5 ± 1,84
Травми	7,09 ± 1,43	5,02 ± 0,62

Сумарно захворювання нервової системи провідників залізничного транспорту, що патогенетично пов'язана з дією нового чинника - ЕМ-випромінювання, не виявила статистично значимої різниці в періоди до- та після переведення потягів пасажирського сполучення на електротягу ($P > 0,05$).

Аналогічно при аналізі показників поширеності захворюваності серед провідників залізничного транспорту пасажирського сполучення станції Полтава

СТГО «Південна Залізниця» за 2005-2006 рр. (потяги з дизельною тягою) та за 2008-2009 рр. (потяги з електротягою) нами не знайдено статистично значимих відмінностей. Це дає можливість стверджувати, що поява нового чинника виробничого середовища (електромагнітного випромінювання) у праці провідників за період спостереження (2 роки) не призвела до змін в показниках поширеності захворюваності по представленим в таблиці 2 нозологічним формам.

Таблиця 2

Показники поширеності захворюваності серед провідників залізничного транспорту (на 10 000)

Показники	2005-2006 рр. (потяги з дизельною тягою)	2008-2009 рр. (потяги з електротягою)
Загальна захворюваність	16155,7 ± 1422,3	17051,2 ± 1543,8
Інфекційні захворювання	300,1 ± 27,3	310,2 ± 28,8
Захворювання нервової системи	364,5 ± 32,4	399,3 ± 43,2
Захворювання системи кровообігу	4567,7 ± 412,9	4736,6 ± 397,8
Захворювання органів дихання	3218,4 ± 265,7	3344,4 ± 287,4
Захворювання органів травлення	1518,4 ± 149,6	1424,6 ± 134,8
Захворювання шкіри	911,2 ± 85,9	910,4 ± 91,4
Захворювання кістково-м'язової системи	1062,8 ± 87,3	1134,7 ± 93,7
Травми	1210,1 ± 119,6	1115,2 ± 98,5

Таким чином, отримані нами дані щодо захворюваності з тимчасовою непрацездатністю та показників поширеності захворюваності провідників вагонів залізничного транспорту пасажирського сполучення станції Полтава СТГО «Південна Залізниця» при переведенні на електротягу свідчать, що поява нового чинника не призвела до статистично значимих змін захворюваності за період спостереження. Однак ми вважаємо, що є необхідність подальшого спостереження за станом здоров'я контингенту провідників, так як дія нового чинника на організм працюючих має пролонговану дію, тому лише за умов тривалої дії ЕМ-випромінювання у людини можуть виникати синдроми захворювань ендокринної системи і крові, психічні розлади [1, 2, 13].

Література

1. Белокриницкий В.С. Патогенетические звенья формирования микроволновой патологии клеток головного мозга при действии НВЧ-излучений слабых интенсивностей (5, 10, 15, 30, 50 мкВт/см²) / В.С. Белокриницкий, А.И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2006. — № 3 (5). — С. 37—43.
2. Бичкаев Я.И. Влияние производственных факторов на развитие основных заболеваний у различных профессиональных групп железнодорожников / Я.И. Бичкаев, Л.М. Горохова, Н.А. Мартынова // Экология человека. -2008. - № 1. -С. 44 - 51.
3. Гігієна праці (методи досліджень та санітарно-епідеміологічний нагляд) / За ред. А.М. Шевченка, О.П. Яворівського. — Вінниця: НОВА КНИГА, 2005. — 528 с.
4. Гоженко А.И. Старые и новые проблемы железнодорожной медицины (обзор литературы) / А.И. Гоженко, Л.П. Зарицкая // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2006. - № 2(16). - С.10-19.
5. ГОСТ 1.045-84. "Электростатические поля. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля".
6. Думанський Ю.Д. Електромагнітне забруднення навколишнього середовища — сучасна гігієнічна проблема (підсумки та перспектива досліджень) / Ю.Д. Думанський, А.М. Сердюк, Б.Ю. Селезнев // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 41. — С. 195—204.
7. Евстафьев В.Н. Электромагнитные излучения на транспорте как гигиеническая проблема / В.Н. Евстафьев, А.В. Скиба, С.В. Шеин // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2005. - № 1. - С. 85-90.
8. Капцов В.А. Современные научные проблемы железнодорожной гигиены / В.А. Капцов, М.Ф. Вильк // Медицина труда и пром. экология. -2008. -№ 12. -С. 5-10.
9. Ковалевский В.Б. Исследование влияния производственного шума на функциональное состояние и адаптивные системы организма: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.07 «Гигиена» - Л., 1990. - 18 с.
10. Методические указания по комплексной характеристике условий производственной среды, тяжести и напряженности труда профессий железнодорожного транспорта. № ЦУВС-6-19 от 18.04.1979 г.
11. Панов Б.В. Приоритеты психофизиологических исследований в медицине труда на транспорте / Б.В. Панов, А.Н. Пономаренко, А.И. Гоженко // Актуальные проблемы трансп. медицины. — 2008. -№ 2 (12). — С. 26-30.
12. Ракинцев Ю.М. Гигиеническая оценка микроклимата подвижного состава пригородного сообщения / Ю.М. Ракинцев // Гигиена и санитария. - 2001. - № 4. - 11-12.
13. Санитарный надзор за источником электромагнитных излучений в окружающей среде / М.Г. Шандаля, Ю.Д. Думанский, Д.С. Иванов [и др.]. — К.: Здоровье, 1990. — 150 с.
14. Экономика железнодорожного транспорта / Под ред. Н.П. Терешинной. — М.: УМК МПС России. - 2001. —600 с.
15. Ettema I. H. Health effects of exposure to noise commentary on a research program / I. H. Ettema, R. L. Zielhuis // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1977. Vol. 40, №3. -P. 205—
16. Landstrom U. Occupational aspects of infrasound and whole body vibrations / U. Landstrom // Arch. Hig. Rada Toksikol. - 1983.-№ 34(4).-P.287-293.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MORBIDITY RATE AMONG THE CONDUCTORS OF PASSENGER SERVICE AT POLTAVA STATION OF STBA "PIDVENNA ZALIZNYTSYA" UNDER CONDITIONS OF TRANSFERRING THE TRAINS TO ELECTRICAL HAULAGE.

L.A. Rudenko, A.V. Katrushov, A.V. Nikitenko, N.J. Shapovalenko, N.I. Sivkova, S.I. Nesterenko, I.V. Belikova.

Key words: electromagnetic radiation of power frequency, morbidity with temporal disability, disease incidence.

The paper deals with the comparative assessment of the overall indicators of morbidity and morbidity with temporary loss of performance efficiency among the conductors of passenger carriages of Poltava station, STBA "Pivdenna zaliznytsya" before and after the transfer of trains to electric haulage. The aim of the study was to identify possible adverse effects of

the new factor – the impact of power frequency electromagnetic radiation upon the health of certain contingent of passenger carriages personnel. The object of the study were the conductors of passenger carriages of Poltava station, STBA “Pivdenna zaliznytsya”. The subject of the research was the comparative hygienic evaluation of the health status in the conductors of rail passenger service before and after the transfer of trains to electric haulage. The research was performed on the basis of the State institution “Branch clinical hospital of Poltava station” by means of continuous sampling of statistical reporting. The obtained data on morbidity with temporary disability and prevalence of diseases in conductors of railway passenger service at Poltava station, STBA “Pivdenna zaliznytsya” indicate that the transfer to electric haulage has not led to statistically significant changes during the observation period. However, we believe that there is a need for further health monitoring of conductors contingent, since the effect of the new factor (electromagnetic radiation of power frequency) on the organisms of the personnel has a prolonged action, therefore this factor can cause syndromes of pathogenetic-related pathological states (diseases of endocrine system and blood, mental disorders, etc.) only upon condition of long-lasting action.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”

State institution “Branch clinical hospital of Poltava station” STBA “Pivdenna zaliznytsya”

Матеріал надійшов до редакції 14.02.2011 р.

© Шкарапута Л.М., Омельчук С.Т., Пельо І.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А.
УДК 632.952:615.9

ПОРІВНЯЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ПЕСТИЦИДНИХ ФОРМУЛЯЦІЙ, СТОРЕНИХ НА ОСНОВІ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН СУЛЬФОКАРБАТІОНУ-К ТА КАРБЕНДАЗИМУ

Шкарапута Л.М., Омельчук С.Т., Пельо І.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ, Україна¹

Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²

Токсичность и характер деятельности пестицидных составов на основе Sulphocarbation-K (N-(1,1-dioxotiolan-3-ил) калия ditiocarbamate) и карбендазим (метил-N-1H-бензимидазол-2-ylcarbamate) были изучены на подопытных животных (крысах, морских свинках, кроликах). Тестировали комбинированный препарат Sulphocarbation-PK (14, % от Sulphocarbation-K и карбендазим) и бинарные смеси, смесь № 1 (Sulphocarbation-K, РГ и Bavistin DF, РГ один-к-одному), смесь № 2 (Sulphocarbation-K, РГ и Абсолют, на один к одному с половинной основе). Было экспериментально установлено, что Sulphocarbation-PK, смеси № 1 и № 2, компоненты Bavistin DF, РГ и Абсолют, WS смеси и их активные ингредиенты являются малотоксичными при однократном поступлении в организм через желудочно-кишечный тракт и кожу. В соответствии с классификацией пестицидов по степени опасности, они относятся к III классу риска по критерию токсичности. Тестируемые вещества не раздражают или незначительно раздражают кожу и слизистые оболочки. Кумулятивные свойства по критерию "гибель животных" не обнаружены, по критерию функциональных изменений обнаружены незначительные и подострые воздействия. Было отмечено снижение массы тела подопытных животных, в частности у крыс, принимавших Sulphocarbation-PK и смесь № 1 в течение 90 дней. В то же время у этих животных были отмечены умеренное повышение перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности. Обнаружены незначительные изменения в функциональном состоянии печени, которые проявились в сокращении сульфгидрильных групп и повышении уровня глюкозы в крови, холестерина, общего белка и мочевины. Сравнительный анализ параметров токсичности Sulphocarbation-PK, смеси и ее компонентов позволили оценить эффект комбинированного действия в качестве добавки. С должным учетом того, что испытанные составы являются умеренно опасными по параметрам токсичности, а их активные ингредиенты разрешены к применению в Украине, использование комбинированного препарата Sulphocarbation-PK и смеси № 1 и № 2 в сельском хозяйстве считается безопасным. В эксперименте на лабораторных животных установлено, что пестицидные формуляции (комбинированный препарат, бинарные смеси) на основе Сульфокарбатона-К и Карбендазима мало токсичны при поступлении в организм через желудочно-кишечный тракт и кожу, не оказывают выраженного раздражающего действия, не аллергены. Кумулятивные свойства выражены слабо. Комбинированное действие исследованных веществ проявляется по типу аддитивности.

Ключевые слова: Пестицидные формуляции, токсичность, раздражающее действие, аллергенные свойства.

З огляду на екологічну ситуацію в Україні актуальним залишається питання зменшення потенційного впливу пестицидів на здоров'я населення та стан навколишнього середовища. Результати чисельних досліджень, проведених як в Україні, так і в інших країнах, свідчать про те, що поряд з суттєвими економічними перевагами широка хімізація сільськогосподарського виробництва призводить також і до негативних наслідків.

Розвиток резистентності шкочочинних агентів до хімічних засобів захисту рослин обумовлює підвищення норм їх витрати, що в свою чергу призводить до збільшення пестицидного навантаження на людей та навколишнє середовище. Доведена залежність росту рівня захворювань від пестицидного навантаження. Щоб запобігти подальшому розвитку такої негативної тенденції, в сучасному сільськогосподарському виробництві все частіше використовуються комбіновані препарати, а також суміші готових препаративних форм, так звані бакові суміші [1, 2, 3].

Разом з тим, в літературі з'явилися чисельні дані стосовно комбінованої дії препаратів, що відносяться як до одного, так і до різних хімічних класів. Комбіно-

ваний вплив проявляється за дії пестицидів як у високих дозах, так і на пороговому рівні, і може призводити до сумачії, антагонізму або потенціювання ефекту [4, 5, 6, 7, 8].

Слід також враховувати, що в бакові суміші, на відміну від комбінованих препаратів, входять не тільки різні діючі речовини, а й інші компоненти формуляцій (наповнювачі, стабілізатори, емульгатори, розчинники та ін.), які не завжди бувають інертними. Так, останнім часом, ряд препаративних форм пестицидів, що рекомендуються до застосування, чинять різко виражену подразнюючу дію, інколи сенсibiliзуючу, в той час як їх діючі речовини такими властивостями не володіють. За таких умов можливе потенціювання їх дії.

У зв'язку з цим комбіновані препарати і бакові суміші перед впровадженням в практику повинні бути вивчені в обсязі первинної токсикологічної оцінки та за умов субхронічного експерименту.

З огляду на викладене вище мета нашої роботи полягає в оцінці потенційної небезпеки для здоров'я людей застосування в сільському господарстві формуляцій на основі Сульфокарбатіону-К і Карбендази-

му – комбінованого препарату Сульфокарбатіону-ПК і двох бакових сумішей.

Токсикологічна оцінка досліджуваних речовин основана на результатах вивчення гострої токсичності при надходженні їх в організм через шлунково-кишковий тракт і шкіру, подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки, алергенної активності, здатності накопичуватись в організмі та характеру дії в субхронічному експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Вивченню піддавали: комбінований препарат і бакові суміші формуляцій, створених на основі діючих речовин Сульфокарбатіону-К і Карбендазиму.

Діючі речовини (д.р.)

Сульфокарбатіон-К: N-(1,1-диоксотіолан-3-іл)дитіокарбамат калію. Емпірична формула: $C_5H_8O_2NS_3K$. Молекулярна маса 249,40. Вміст діючої речовини 95%. Сполука являє собою водорозчинний порошок білого кольору з жовтуватим відтінком. Не леткий. Добре розчиняється у воді, погано в органічних розчинниках [9].

Карбендазим: метил-бензімідазол-2-іл-карбамат. Емпірична формула: $C_9H_9O_2N_3$. Молекулярна маса 191,2. Вміст діючої речовини 95%. Сполука являє собою білий кристалічний порошок. Не леткий. Погано розчиняється у воді та органічних розчинниках. [10, 11].

Комбінований препарат:

Сульфокарбатіон-ПК, з.п. (порошок, що змочується) наступного складу:

- Сульфокарбатіон-К – 14,2%,
- Карбендазим – 42,9%,
- Лігносульфонат – 42,9%.

Суміші:

- № 1: - Сульфокарбатіон К (технічний продукт), з.п.і Бавістін Д.Ф., в.г. (водорозчинні гранули), вміст д.р. Карбендазиму 500г/мг). Співвідношення 1:1.
- № 2: - Сульфокарбатіон К (технічний продукт), з.п.і Абсолют, к.с. (концентрат суспензії), вміст д.р. Карбендазиму 500г/л). Співвідношення 1:1,5.

Препарати (компоненти сумішей) застосовуються в Україні для протруєння насіння буряків, пшениці, ячменю, соняшнику, а також для обприскування культур в період вегетації [12].

Гостру пероральну токсичність вивчали на щурах лінії Wistar, самцях та самках. Суміші пестицидів вводили натщесерце в шлунок за допомогою металевго зонду. При цьому дотримувались техніки введення і враховували вимоги щодо кількості рідини, яку допустимо вводити тваринам в залежності від маси тіла [13].

Крізьшкірну дію речовин досліджували на щурах лінії Wistar, самцях та самках за методами [14, 15].

Основним критерієм токсичності була доза, що призводила до загибелі 50% піддослідних тварин (LD_{50}), яку обчислювали за методами [16, 17].

Подразнюючу дію на шкіру вивчали на кролях породи Шиншила. Досліджувані речовини (500 мг) наносили на ретельно вистрижену ділянку шкіри під напівпроникаючу пов'язку в нативному вигляді та розбавлені. Експозиція – 4 години [18].

Здатність подразнювати слизові оболонки досліджували, вносячи в кон'юнктивальний мішечок ока кролів 100 мг речовини. Оцінку ушкодження шкіри та

слизових оболонок очей здійснювали у відповідності до [19, 20].

Алергенні властивості сумішей вивчали на Гвінейських свинках альбіносах. Експеримент виконували за методом [21, 22].

Оцінку небезпечності досліджуваних речовин здійснювали згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів [23].

Кумулятивні властивості вивчали на щурах при щоденному, впродовж 90 днів, введенні речовин у шлунок в дозах, що становили 1/20 частину від LD_{50} , а при її відсутності (за умов малої токсичної сполуки) – від максимальної дози, що досліджувалась. Такий підхід до вивчення кумулятивних властивостей відповідає вимогам, чинним в нашій країні [24], а також не суперечить принципам, прийнятим в усьому світі [25].

Оцінку кумулятивних властивостей здійснювали за критерієм «загибель тварин», а також за функціональними змінами в організмі. В процесі експерименту звертали увагу на поведінку тварин, в динаміці реєстрували масу тіла, досліджували показники, які відображають стан основних функцій організму і були інформативними за дії індивідуальних компонентів сумішей. Тварин виводили із досліду у відповідності до [26], проводили макроскопічне дослідження внутрішніх органів, визначали абсолютну і відносну масу органів.

Раннім і чутливим методом діагностики пошкоджуючої дії пестицидів є визначення балансу між інтенсивністю вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС). Зазвичай, в організмі підтримується динамічна рівновага, при порушенні якої, зокрема надмірної активності ПОЛ, настає виснаження АОС, що зумовлює пошкодження клітинних мембран, впливає на генетичний апарат, чинить гепатотоксичну дію [27].

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за рівнем вторинних продуктів ліпопероксидації у гомогенатах печінки, які визначали за інтенсивністю спонтанного (не індукованого – HI) накопичення низькомолекулярних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) - активних продуктів печінки [28, 29]. У печінці також визначали активність індукованого ферментативнозалежного ліпопереокислення (НАДФН-залежного) при використанні у ролі прооксиданта систем НАДФН та сульфату заліза (II).

Оцінку антиоксидантної активності сироватки здійснювали з використанням жовточних ліпопротеїдів [30], а також за результатами визначення активності каталази [31] і пероксидази [32].

Функціональний стан печінки – органу, в якому відбувається метаболізм і детоксикація ксенобіотиків, а також інших органів і систем оцінювали за результатами дослідження ряду показників.

Активність ферментів: аланін – та аспартатаміно-трасферази (АЛТ та АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази (ХЕ) визначали, відповідно, за методами [33, 34, 35].

Про стан обміну протеїнів свідчив вміст загального білку в сироватці крові [36] та сечовини, яка є кінцевим продуктом їх обміну [37]. Концентрація сульфгідрильних груп (SH-груп) в сироватці крові свідчила про стан знешкоджуючої функції печінки [38]. Досліджували також рівень глюкози в крові, вміст загального холестерину та білірубину в сироватці крові [39].

Одержані результати піддавали статистичній обробці за методом варіаційної статистики з розрахунком середніх арифметичних вибірки, середніх квадратичних відхилень і ступеня вірогідності ($p \leq 0,05$) [40].

Результати та їх обговорення

Аналіз даних, наведених у табл.1, свідчить, що комбінований препарат Сульфокарбатіон-ПК, Суміші

№ 1 і № 2, компоненти сумішей Бавістін ДФ і Абсолют, а також діючі речовини - Сульфокарбатіон-К і Карбендазим, що лежать в основі перерахованих вище формуляцій, малотоксичні при одноразовому надходженні в організм через шлунково-кишковий тракт і шкіру.

Таблиця 1
Параметри токсичності діючих речовин, формуляцій на їх основі та їх компонентів

Досліджуваний об'єкт	LD ₅₀ , мг/кг (щурі)		LK ₅₀ , мг/м (щурі)	Подразнююча дія (кролі)		Сенсибілізу-юча дія (морські свинки)	Клас небезпеки за ДСанПіН 8.8.1.002-98
	Per os	Шкіра		Шкіра	Слизові оболонки		
<u>Діючі речовини:</u> - Сульфокарбатіон-К	3950 – самці 2133-самки	>2000	>677	Відсутня	Відсутня	Відсутня	III
- Карбендазим	>15000	>2000	>5900	Відсутня	Слабка	Відсутня	III
<u>Комбінований препарат:</u> - Сульфокарбатіон ПК (д.р.Сульфокарбатіон-К + Карбендазим)	>3000	>2000	-	Слабка	Слабка	Відсутня	III
<u>Суміші:</u> № 1. Сульфокарбатіон-К* + Бавістін ДФ	>3000	>2000	-	Слабка	Слабка	Відсутня	III
№ 2. Сульфокарбатіон-К* + Абсолют	>3000	>2000	-	Відсутня	Слабка	Відсутня	III
<u>Компоненти сумішей:</u> - Бавістін Д.Ф. (д.р. Карбендазим, 500 г/кг)	>5000	>2000	>5200	Слабка	Слабка	Відсутня	III
- Абсолют (д.р. Карбендазим, 500 г/кг)	>5000	>3000	>5200	Відсутня	Слабка	Відсутня	III

Примітка: * - для приготування сумішей використаний Сульфокарбатіон-К, технічний продукт.

Токсичність Сульфокарбатіону ПК, Сумішей № 1 і № 2 не перевищувала токсичності препаратів – компонентів сумішей і діючих речовин.

Симптоми інтоксикації, що спостерігалися в перші 1-3 години експерименту, були однотипними для всіх досліджуваних речовин і характеризувались збудженістю, пілоерекцією. Споживання корму та води було таке ж як у інтактних тварин. Маса тіла та її приріст впродовж періоду спостереження не зменшувались.

Різниця в чутливості тварин до дії речовин в залежності від статі не встановлена. Наступного дня піддослідні тварини за зовнішнім виглядом та поведінкою не відрізнялись від контрольних. При розтині тварин патології внутрішніх органів не відмічено. У відповідності до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [23] за параметрами пероральної і кризьшкірної токсичності всі досліджувані речовини належать до IV класу (малонебезпечні).

За інгаляційною токсичністю препарат Сульфокарбатіон ПК та препарати Бавістін ДФ і Абсолют – компоненти сумішей належать до III класу небезпечності (помірно небезпечні). Для Сумішей № 1 і № 2 за цим ефектом визначений клас небезпечності, аналогічний їх компонентам – III.

Шкіру та слизові оболонки очей досліджувані речовини не подразнювали, або подразнювали слабо (III – клас небезпечності). Алергенні властивості не

встановлені. За цим ефектом всі формуляції належать до IV класу небезпечності.

Інтегральний клас небезпечності за [23] всіх досліджуваних речовин – III (помірно небезпечні), лімітуючий показник шкідливості – інгаляційна токсичність.

В умовах субхронічного експерименту комбінований препарат і суміші не призводили до загибелі тварин. За зовнішнім виглядом, поведінкою піддослідні щурі не відрізнялися від контрольних.

Приріст маси тіла у тварин, які одержували Сульфокарбатіон ПК, зменшувався, особливо значуще у самок, починаючи з 30-го дня, а у самців – з 60-го дня експерименту. В кінці досліду ці зміни були менше виражені, але приріст маси тіла все ще не був співставним з контролем.

Маса тіла та приріст маси тіла щурів, самців і самок, що одержували суміші пестицидів, також знижувались, особливо у тварин, яким давали Суміш № 1.

У щурів за дії Суміші № 2, починаючи з 75-го дня експерименту приріст маси тіла був майже співставним з цим показником у контрольних тварин. У щурів, що підлягали дії Суміші № 1, маса тіла і приріст маси тіла були знижені до кінця експерименту.

У контрольних щурів приріст маси тіла був найбільш інтенсивним в першій місяць експерименту і значно перевищував цей показник у піддослідних тварин. В подальшому приріст маси тіла у контрольних тварин був рівномірним і до кінця експерименту пере-

вищував цей показник у щурів, які одержували комбінований препарат Сульфокарбатіон ПК та Суміші № 1 і № 2.

При розтині тварин у кінці експерименту ознак патологічних змін внутрішніх органів не спостерігали.

Зміни абсолютної та відносної маси органів були неоднозначними.

Відносна маса печінки у щурів, самців і самок, які одержували Сульфокарбатіон ПК була збільшена в середньому на 23%. Відносна маса інших органів була, навпаки, зменшена у порівнянні з цим показником у контрольних тварин: мозку – на 23%, легенів – на 36%, селезінки – на 30%, серця – на 37%, нирок – на 23%.

У щурів, самців і самок, яким давали Суміш № 1, достовірно була зменшена (на 14%) відносна маса печінки. У тварин, що одержували Суміш № 2, спостерігалась лише тенденція до зменшення відносної маси органів.

Результати дослідження стану прооксидантної і антиоксидантної систем відображені на рис. 1.

Установлено, що інтенсивність вільнорадикального перекисного окислення ліпідів достовірно підвищувалась у тварин, які одержували Суміш № 2 (Сульфокарбатіон-К + Абсолют). Так, накопичення ТБК-активних продуктів в печінці складало: НІ – на 20% більше у порівнянні з контролем, НАДФН-залежного – на 28%. Загальна антиоксидантна активність в плазмі крові була достовірно знижена на 30% щодо контролю. В той же час активність каталази і пероксидази була пригнічена на 17 - 18%, відповідно.

Тенденція до підвищення інтенсивності накопичення ТБК-активних продуктів спостерігалась і за дії Сульфокарбатіону ПК та Суміші № 1 (Сульфокарбатіон-К і Бавістін ДФ). Водночас відмічено незначне зниження активності антиоксидантної системи (рис. 1).

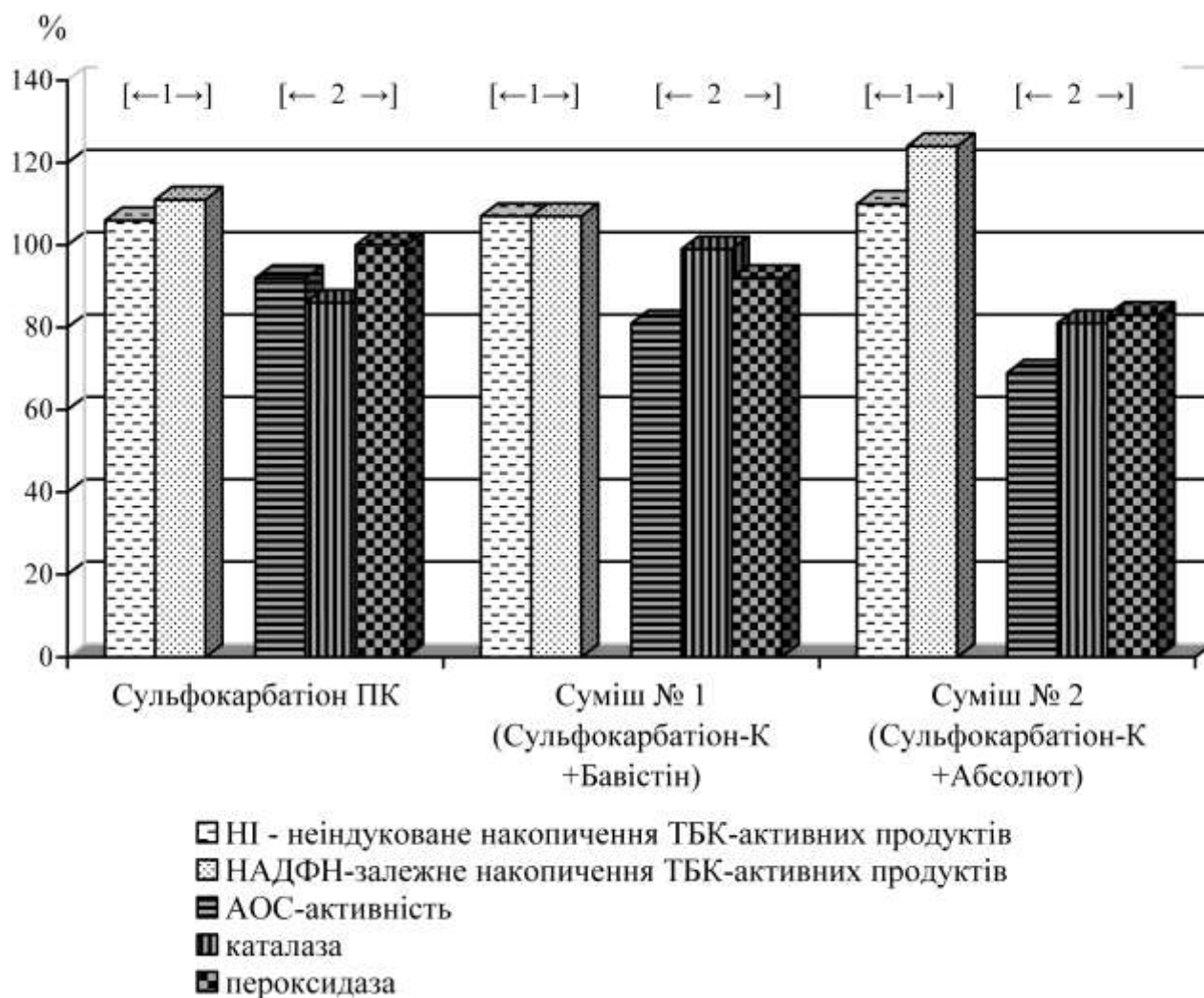


Рис. 1. Показники активності прооксидантної (1) та антиоксидантної (2) системи у щурів, які впродовж 90 днів одержували формуляції на основі Сульфокарбатіону-К і Карбендазиму.

Про вплив досліджуваних речовин на біохімічні показники стану організму, переважно печінки, судили за результатами, наданими в таблиці 2 та на рис. 2.

Установлено, що за винятком, підвищення активності ЛФ (на 37%, $p < 0,05$) в сироватці крові щурів, які одержували Сульфокарбатион ПК, і зниження активності ХЕ (на 38%, $p < 0,05$) у тварин, яким давали Суміш № 2 (табл. 2), інших змін не виявлено.

Як видно з рис. 2, достовірних змін вмісту в сироватці крові загального білку, глюкози, сечовини, загального холестерину за дії Сульфокарбатиону-ПК не виявлено. Незначне зниження концентрації SH-груп в крові свідчить про деяке ослаблення знешкоджуючої функції печінки (рис. 2).

Таблиця 2
Активність ферментів у щурів, які впродовж 90 днів одержували формуляції на основі Сульфокарбатиону-К і Карбендазиму

Досліджувані речовини	Статистичні показники	ХЕ, сироватка, ммоль/л. год	ЛФ, сироватка, ммоль/л. год	АЛТ		АСТ	
				сироватка, ммоль/л. год	печінка, ммоль/г. год	сироватка, ммоль/л. год	печінка, ммоль/г. год
Сульфокарбатион ПК	\bar{x} $S\bar{x}$ p Щодо контролю	29,20 2,41 >0,05 100%	1,37 0,20 <0,05 137%	0,43 0,04 >0,05 93%	200,4 43,8 >0,05 114%	0,79 0,05 >0,05 95%	199,0 31,3 >0,05 104%
Суміш № 1 Сульфокарбатион-К + Бавістін ДФ)	\bar{x} $S\bar{x}$ p Щодо контролю	53,4 4,0 >0,05 113%	1,58 1,0 >0,05 111%	0,32 0,05 >0,05 100%	240,3 9,9 >0,05 98%	0,61 0,06 >0,05 94%	187,2 16,9 >0,05 93%
Суміш № 2. (Сульфокарбатион-К + Абсолют)	\bar{x} $S\bar{x}$ p Щодо контролю	23,7 4,06 <0,05 62%	1,57 0,90 >0,05 100%	0,83 0,09 >0,05 108%	259,0 22,7 >0,05 95%	0,66 0,03 >0,05 81%	179,0 11,3 >0,05 92%
Контроль 1*	\bar{x} $S\bar{x}$	29,04 4,31	1,0 0,14	0,46 0,04	176,0 18,6	0,89 0,04	190,6 16,3
Контроль 2	\bar{x} $S\bar{x}$	47,3 4,12	1,42 0,06	0,32 0,06	243,8 22,3	0,65 0,04	182,7 18,1
Контроль 3	\bar{x} $S\bar{x}$	38,0 0,41	1,56 0,15	0,77 0,05	273,0 34,0	0,81 0,06	195,0 14,2

Примітка: * - контроль 1, 2, 3 відповідно до порядку досліджуваних речовин.

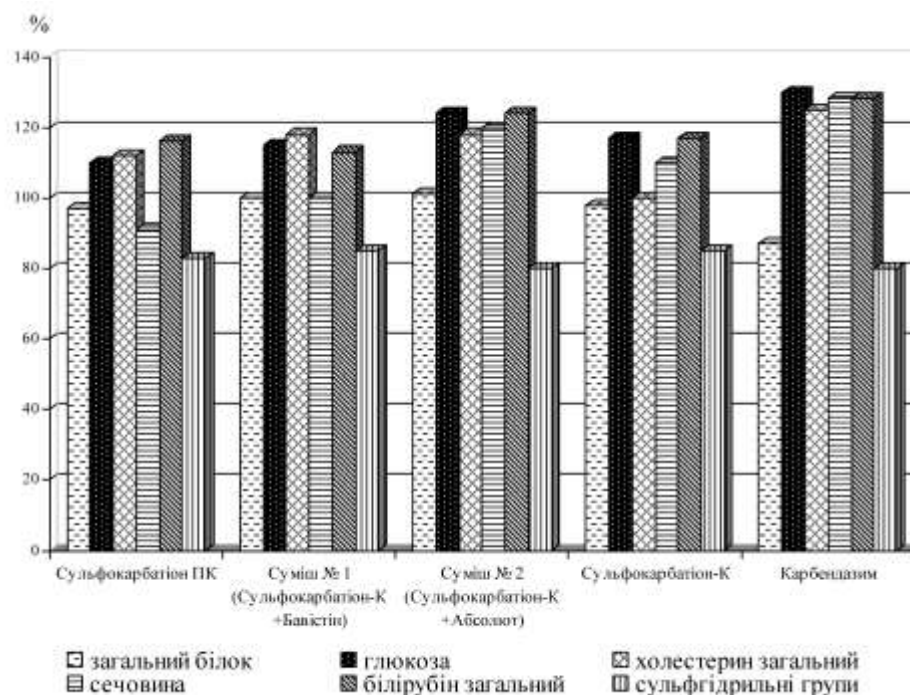


Рис. 2. Вплив Сульфокарбатиону-К, Карбендазиму і формуляцій на їх основі на показники функціонального стану печінки щурів за умови їх субхронічної (90 днів) дії (% щодо контролю).Порушення досліджуваних показників, що спостерігалися у щурів під впливом Суміші № 1, Сульфокарбатиону ПК, а також Сульфокарбатиону-К були недостовірними.

Суміш № 2 та діюча речовина Карбендазим викликали подібні за характером і силою зміни в організмі: підвищення в крові вмісту глюкози, в сироватці крові загального холестерину, загального білку, сечовини і зниження концентрації SH-груп.

Висновки

1. Пестицидні формуляції, створені на основі діючих речовин Сульфокарбату-К і Карбендазиму: комбінований препарат Сульфокарбату-К, бінарні суміші Сульфокарбату-К з препаратами на основі Карбендазиму (Бавісін ДФ та Абсолют) за параметрами токсичності згідно з Класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності [23] належать до III класу небезпечності (помірно небезпечні).

2. Шкіру та слизові оболонки досліджуваних речовин не подразнюють або подразнюють слабо.

3. Сенсibiliзуючої дії Сульфокарбату-К, досліджуваних сумішей та їх компоненти не чинять.

4. За умов субхронічної дії кумулятивні властивості за критерієм «загибель тварин» не виражені, за функціональними змінами в організмі виражені слабо.

Найбільшу критеріальну значущість мають такі показники: зниження маси та приросту маси тіла.

Зміни показників функціонального стану печінки та прооксидантно-антиоксидантної рівноваги були виражені не різко.

5. Порівняльний аналіз параметрів токсичності комбінованого препарату Сульфокарбату-К, досліджуваних сумішей та їх компонентів дозволили оцінити ефект комбінованої дії, як адитивний.

Література

1. Забара Ю.М. Действие баковых смесей гербицидов на засоренность посевов, урожайность и качество моркови // Интегрированный захист рослин на початку XXI століття. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Київ, 2004. – С. 180 – 183.
2. Сергієнко В.Г. Фунгіцидні композиції проти хвороб томатів // Интегрированный захист рослин на початку XXI століття. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Київ, 2004. – С. 243 – 245.
3. Каталог засобів захисту рослин та насіння. Київ. Видавництво ТОВ «Сингента», 2007. – 155 с.
4. Каган Ю.С., Леоненко О.Б., Сасинович Л.М. и др. Комбинированное действие синтетических пиретроидов и фосфорорганических соединений // Токсикологический вестник. – 1993. – № 3. – С.15-16.
5. Каган Ю.С., Штабский Б.М. Проблема изучения и оценки комбинированного действия ксенобиотиков // Токсикологический вестник. – 1996. – № 5. – С.2 - 9.
6. Коршун М.М. До питання про комбіновану дію на організм теплокровних тварин пріоритетних політантів ґрунту // Гігієна населених місць. – 2003. – В. 42. – С.119 - 128.
7. Шуляк В.Г. Вплив хлорокису міді та полікарбацину на систему крові при ізолюванні та комбінованій дії на організм // Environmental and Occupational Health and Safety in Agriculture on the Boundary of TWO Millennia International Conference under the Aegis of WHO, ILO and IAAMRH. Kyiv, Ukraine, September 8-11, – Kyiv, 1998. – Р. 79-80.
8. Пельо І.М., Омельчук С.Т., Сасинович Л.М., Ужва Н.Ф., Зінченко Т.І. Токсикологічна оцінка сумішей пестицидів, які використовуються в овочівництві // Науковий вісник. – 2009. – № 4 – С. 108 – 113.
9. Сасинович Л.М., Шкарапута Л.Н., Рязанова Р.А. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика нового отечественного фунгицида Сульфокарбатиона-К // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 2. – С.15-16.
10. Carbendazim. Environmental Health Criteria 149. JPCS. – Geneva: WHO, 1993 – 1341 p.
11. Карбаматные пестициды: общее введение. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 64. – Женева: ВОЗ, 1991 – 112 с.
12. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (офіційне видання). – К.: Юні вест Медіа, 2008. – 447 с.
13. Сидоров К.К. Введение вещества в желудок, в трахею, под кожу, в вену и другие пути введения ядов лабораторным животным / Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М., 1976. – 87 с.
14. Кундиев Ю.И. Всасывание пестицидов через кожу и профилактика отравлений. – К.: Здоровье, 1975.- 199 с.
15. Кундиев Ю.И. Кожнораздражающее, сенсibiliзующее и кожнорезорбтивное действие веществ. В кн.: Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М. - Центр международных проектов ГННГ. - 1986. – С.188-198.
16. Прозоровский В.Б. Использование методов наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фарм. и токс. – 1962. – № 1. – С. 115 - 120.
17. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Р., Маненко А.К., Федоренко В.И. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ. // Гигиена и санитария. – 1980. – № 10. – С. 49 – 51.
18. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимой концентрации избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М. – 1980. – 18 с.
19. Draize J.H., Woodward G. and Calvery H.O., 1944., // Pharmacol. Exp. Ther., 82: 377 – 390.
20. Patric E. and Maibach H. Dermatotoxicology in Principles and Method of Toxicology / Edited by A.W.Hayes-3rd edition. - New York, USA: Raver Press, 1994. - P. 767-803.
21. Алексеева О.Г., Дюева Л.Ф. Аллергия к промышленным соединениям. – М.: Медицина. – 1978. – С. 235 – 240.
22. Magnusson B. and Kligman A. The Guinea Pig Maximization Test. // The journal of Investigative Dermatology / - 1968/ - Vol. 52, Issue 3. – Н. 268 – 277.
23. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН8.8.1.002-98: Важливі офіційні матеріали з санітарних і протиепідеміологічних питань. - Київ, 2000. - Т. 9, Ч. 1. - С. 249 - 266.
24. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. – К., 1988. – 209 с.
25. «OECD Principles of Good Laboratory Practice» concerning Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemical dated 26 November 1997 (C (97) 186 Final).
26. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), - ETS, № 123.
27. Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. Свободнорадикальное повреждение ядерного генетического аппарата клетки // Укр. биохим. журн. – 86, № 11. – С. 18 – 30.
28. Гацко Г.Г., Мажуль М.М., Позняков Е.А. Перекисное окисление липидов в тканях крыс раннего возраста в норме и при голодании // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1982. – № 2. – С. 30 – 32.
29. Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биологии. – М.: Медицина, 1977 – С. 66 – 68.
30. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Наукова думка, 1997. – 420 с.
31. Определение активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16 – 19.
32. Попов Т., Нейковская Л. Определение пероксидазной активности крови // Гиг. и сан. – 1971. – № 10. – С. 89 – 91.
33. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. Amer. J. Clin. Pathol. 28: 56-63, 1957.
34. Bodansky V. Serum phosphohexose isomerase // Biol. Chem. – 1953.- Vol. 202. – P. 829
35. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and ether carboxylic acid derivatives with hydroxylamine and its analytical application // J.Biol.Chem. – 1949. - P.180 - 186.

36. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте: Метод. руководство. – Киев: 1989. – 184 с.
37. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 175 с.
38. Elman J. Tissue sulphhydryl groups // Arch. Biochem. and biophys.- 1995. – Vol. 82. – P. 70 – 71.
39. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1946. – С. 11 – 158.
40. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.

Summary

COMPARATIVE TOXICOLOGICAL EVALUATION OF PESTICIDE COMPOSITION BASED ON SULFOCARBATIONE-K AND CARBENDASIM

L. Shkaraputa, S. Omelchuk, I. Pelyo, V. Danylenko, L. Tyshchenko, L. Shevchenko

Key words: pesticide composition, toxicity, irritation, allergenic property.

Toxicity and nature of activity of pesticide formulations based upon Sulphocarbation-K (N-(1,1-dioxotolan-3-yl) Potassium ditiocarbamate) and Carbendazim (methyl N-1H-benzimidazol-2-ylcarbamate) were examined on test animals (rats, guinea pigs, rabbits). There were combined preparation Sulphocarbation-PK (14,% of Sulphocarbation-K and Carbendazim) and binary mixtures, Mixture №1 (Sulphocarbation-K, WP i Bavistin DF, WG on a one-for-one basis) and Mixture №2 (Sulphocarbation-K, WP and Absolut, WS on a one-for-one with half basis). It has been found experimentally that Sulphocarbation-PK, Mixtures № 1 and № 2, components of Bavistin DF, WG and Absolut, WS mixtures and their active ingredients are low-toxic by single oral and dermal administration. According to Classification of pesticides by hazard, they pertain to III class of hazard by toxicity criteria. Tested substances do not irritate or slightly irritate skin and mucous membranes. Cumulative properties by "animal death" criterion are not evident and by functional changes are low-grade in subacute exposure. Decrease in body weight of test animals was marked, especially in rats taking Sulphocarbation-PK and Mixture № 1 during 90 days. Moderate enhancement of lipid peroxidation and decreasing of antioxidant activity were marked at the same time in these animals. Changes in liver functional state were slightly expressed and they were developed in decreasing of sulfhydryl groups and increasing of blood glucose, serum cholesterol, whole protein, and urea. The comparative analysis of Sulphocarbation-PK, mixtures and its components toxicity parameters allowed estimating the effect of combined action as additive. With due account taken of the fact that test formulations are moderately hazardous by toxicity parameters, and its active ingredients are approved for use in Ukraine, the usage of combined preparation Sulphocarbation-PK and mixtures №1 and №2 in agriculture is considered to be safe. In the course of experiments on laboratory animals it has been found that pesticide formulations (combined medication, the binary mixtures) on the basis of Sulphocarbatione-K and Carbendasim are low-toxic by oral and dermal administration, whereby they do not take any pronounced irritant effect, they are not allergenic. Cumulative properties are subtly expressed. The combined action of the tested substances is revealed by additive type.

Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine, Kyiv

Institute for Hygiene and Ecology, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kiev.

Матеріал надійшов до редакції 17.02.2011 р.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Гасюк Ю.А.

УДК: 616.22–006.6:615.849.1

МЕХАНІЗМИ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ ПРИ
ОПРОМІНЕННІ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ГОРТАНИ

Гасюк Ю.А.

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В представленном обзоре проведен анализ литературных источников, посвященных лучевому патоморфозу плоскоклеточного рака гортани. В обзоре отмечены качественные и количественные показатели, которые определяют регрессию опухоли, а также классификации относительно степени лучевого патоморфоза. Показано, что успешная регрессия злокачественного новообразования под воздействием облучения осуществляется за счет нарушения процессов размножения неопластических клеток, непосредственной гибели незначительного количества наиболее радиочувствительных клеток, а также компенсаторных реакций со стороны нормальной ткани. Согласно данным литературы, ионизирующее облучение повреждает ДНК, что вызывает индукцию апоптоза та гибель неопластической клетки. В свою очередь апоптоз регулируется геном p53, который вызывает остановку клеточного цикла и параллельно запускает процессы восстановления ДНК. При невозможности репарации антионкоген p53 индуцирует апоптоз клетки. Однако в злокачественных новообразованиях выявляется преимущественно мутированный тип гена p53 с инактивированной онкосупрессорной функцией. В связи с этим, сверхэкспрессия последнего является показателем их радиорезистентности. В обзоре также показана роль некоторых других молекулярных маркеров, которые регулируют апоптоз неопластических клеток, а также связь между уровнем спонтанного и радиационно-индуцированного апоптоза в злокачественных новообразованиях. Таким образом, проведенный аналитический обзор литературы свидетельствует, что в современной онкоморфологии существуют перспективные методы исследования лучевого патоморфоза злокачественных новообразований, которые позволяют оптимизировать режимы облучения плоскоклеточной карциномы гортани.

Ключевые слова: лучевой патоморфоз, плоскоклеточная карцинома гортани, апоптоз.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення закономірностей структурної організації внутрішніх органів в нормі та при патології», номер держреєстрації: 0106U003236.

Важливе значення променевої терапії при лікуванні злоякісних новоутворень спонукає до всебічного вивчення механізмів променевого патоморфозу. Променовий патоморфоз злоякісних новоутворень являє собою комплекс індукованих опроміненням альтеративно-деструктивних змін в паренхімі та стромі пухлини, що супроводжуються компенсаторно-пристосувальними процесами. Основною метою променевої терапії є досягнення максимально можливої девіталізації пухлинної паренхіми, а також розвиток сполучної тканини, яка дозволяє ізолювати залишки паренхіми, перешкоджаючи проникненню неопластичних клітин в кровоносні та лімфатичні судини. Таким чином опромінення створює об'єктивні умови для ліквідації або суттєвого обмеження агресивності пухлинного пулу із зниженням його проліферативного, інвазивного та метастатичного потенціалу [4; 11; 13; 15; 17].

Ефективність променевого лікування традиційно визначають за ступенем регресії злоякісної пухлини. З метою вивчення променевого патоморфозу використовують якісні та кількісні показники. В зв'язку з цим, визначають розрахункові (кількість клітин в стані некрозу або апоптозу), вимірні (розмір пухлини до та після опромінення), альтернативні (наявність чи відсутність патоморфозу), а також порядкові (ступінь прояву патоморфозу) ознаки [11; 12; 13; 15].

Для адекватної оцінки променевого патоморфозу карцином рекомендований гістостереометричний підхід, який полягає у вивченні різних ділянок пухлини (периферичної, проміжної та центральної). Такий підхід дає інтегральне уявлення про ступінь розповсюдження незворотних змін [9].

Універсальна гістологічна класифікація [12] розрізняє чотири ступені променевого патоморфозу. При першому ступені в паренхімі пухлини визначається виражений клітинний та ядерний поліморфізм, дистрофія та зменшення проліферативної активності клітин. При другому ступені загальна структура пухлини зберігається, проте спостерігаються окремі осередки регресивних змін. Для третього ступеня характерне

виражене порушення структури пухлини за рахунок фіброзного заміщення або масивного некрозу. При четвертому ступені паренхіматозні елементи пухлини відсутні, проте визначаються виражені поля рогових мас, гранульоми та осередки некрозу.

В залежності від відсотка збережених неопластичних клітин, інша класифікація розрізняє сім ступенів лікувального патоморфозу злоякісних новоутворень [4].

Передопераційне опромінення плоскоклітинного раку гортані із СОД – 45 Гр спричиняє приблизно однакові зміни дистрофічного, некробіотичного, запального та склеротичного характеру. Проте, передопераційне опромінення із СОД – 50-60 Гр викликає вже різний ступінь променевого патоморфозу. Разом з тим, в більшості випадків після опромінення визначається залишковий ріст плоскоклітинної карциноми гортані, що свідчить про її відносну радіочутливість [17; 18].

Успішна регресія пухлини під впливом променевої терапії здійснюється за рахунок порушення процесів розмноження неопластичних клітин, безпосередньої смерті невеликої кількості найбільш радіочутливих клітин (інтерфазна смерть), а також реакції зі сторони нормальної тканини [11; 13; 15].

Опромінення порушує процеси розмноження ракових клітин. При цьому радіочутливість клітин, що перебувають на різних стадіях клітинного циклу, суттєво відрізняється. Внаслідок пригнічення синтезу ДНК опромінення викликає тимчасову затримку проходження клітин від стадії S до стадії G₂ клітинного циклу. Крім того, внаслідок пригнічення синтезу білків, необхідних для мітозу, опромінення блокує перехід клітин із стадії G₂ в стадію M. При цьому опромінення практично не впливає на клітини, що перебувають в інтервалах G₁-S та M-G₂ клітинного циклу [17; 23].

Принцип терапевтичної дії іонізуючого опромінення полягає у пошкодженні ДНК, що викликає індукцію апоптозу та загибель клітини. Апоптоз являє собою активний процес, для реалізації якого необхідна експресія цілого ряду специфічних генів. Останні запускають каскад реакцій за участю протеїназ, протеаз та ендонуклеаз, які призводять до деструкції клітини. Апоптичні зміни проявляються маргінацією хроматину, його розпадом на фрагменти, конденсацією цитоплазми, а також поділом клітини на окремі частини з утворенням апоптичних тілець. Для апоптозу характерна активація механізмів саморуйнування клітин, швидкий фагоцитоз та відсутність запальної реакції. Таким чином, в порівнянні з іншими механізмами клітинної смерті, апоптоз забезпечує мінімальні пошкодження тканин [14; 19; 28].

Апоптоз регулюється геном p53, який викликає зупинку клітинного циклу на стадіях G₁ або G₂ та паралельно запускає процеси відновлення ДНК. При неможливості репарації антионкоген p53 індукує апоптоз клітини [10; 14; 16; 21; 28].

В злоякісних новоутвореннях виявляється переважно мутований тип гену p53 із інактивованою онкосупресорною функцією [7; 10; 22; 27; 37; 39]. В зв'язку з цим, надекспресія останнього є показником радіорезистентності плоскоклітинних карцином [5; 29; 32; 33; 34; 35].

В регуляції апоптозу також важливу роль відіграють протеїни p16 та p21, які забезпечують зупинку клітинного циклу, а також антагоністи апоптозу та його

індуктори з родини білків bcl2 [10; 30; 39]. Надекспресія p16 свідчить про високу радіочутливість карцином, а виражена експресія bcl2 є найбільш значимим показником їх ймовірної радіорезистентності [24; 27; 32; 34; 35].

Феномен спонтанного апоптозу описаний в більшості злоякісних новоутворень. Останній виникає в клітинах пухлинної популяції із збереженою онкосупресорною функцією гену p53 [25]. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем спонтанного та радіаційно-індукованого апоптозу. В зв'язку з цим, для прогнозування ефективності променевої терапії запропоновано визначення індексу спонтанного апоптозу пухлини [38].

Стандартний курс променевої терапії з невеликими разовими дозами (1,8-2,0 Гр) є достатнім для ініціації апоптозу в неопластичних клітинах, в зв'язку з чим є оптимальним для більшості радіочутливих злоякісних новоутворень [3; 17; 31; 36]. Разом з тим, в пухлинах лише обмежена кількість клітин (менше 50%) чутлива до апоптозу. Очевидно, що саме генотип клітини, а також ступінь променевого пошкодження впливають на механізми її смерті (через апоптоз або некроз). В зв'язку з цим, при променевому патоморфозі злоякісних новоутворень існує зворотна залежність між частотою апоптозу та некрозу [14; 19].

Вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі регуляції апоптозу, а також дослідження в напрямку його індукції, дозволили відкрити нові можливості в модифікації променевих реакцій злоякісних новоутворень. Генна терапія, що базується на відновленні онкосупресорної функції гену p53 або пригніченні антиапоптогенної функції bcl2, показала нові можливості щодо підвищення радіосенсибілізації карцином голови та шиї [20; 40].

Зниження проліферативної активності неопластичних клітин – важливий показник лікувального патоморфозу та достовірний критерій ефективності променевої терапії [11; 15; 13; 23].

При плоскоклітинних карциномах голови та шиї пригнічення мітотичної активності ракових клітин спостерігається вже при дозі 8-12 Гр. Проте доза опромінення в 1 Гр затримує мітотичний поділ клітин лише на 1-2 години. Опромінення в дозі 16-20 Гр викликає помірні дегенеративні зміни в більшості клітин, а в дозі 35-40 Гр – їх некроз або апоптоз [17].

Отже, опромінення плоскоклітинних карцином викликає зменшення чисельності клітинної популяції за рахунок зниження проліферативної активності ракових клітин, а також їх некрозу та апоптозу.

Важливим показником променевого патоморфозу злоякісних новоутворень є чисельні патологічні мітози. В результаті останніх можуть утворюватись гігантські одноподібні або багатоядерні клітини («лікувальні форми» або «променеві химери»). В таких «променевих гігантах» пошкодження на деякий час компенсуються внутрішньоклітинними відновлювальними процесами. В зв'язку з цим, вони досить активно функціонують та навіть проліферують. Проте «лікувальні форми» є життєздатними лише певний час. Це підтверджується поступовим зменшенням їх кількості, а також їх відсутністю в рецидивах пухлин [8; 11; 13; 15].

Ефективність променевої терапії в значній мірі залежить також від опосередкованого впливу опромінення на строму пухлини та оточуючі тканини. Таким

чином, для успішної регресії новоутворення необхідне гармонійне поєднання прямого та непрямого механізмів дії іонізуючого опромінення.

При ефективному лікуванні паренхіма пухлини частково або повністю заміщується різною за ступенем зрілості сполучною тканиною, яка розділяє її на окремі осередки та комплекси. Опромінення викликає зменшення синтезу в неопластичних клітинах речовин, що пригнічують реакції сполучної тканини на розростання пухлини. В стромі виникають різноманітні патологічні процеси: дистрофія, некроз, запальні та імунопатологічні реакції, порушення крово- та лімфообігу, тощо. На першому тижні після проведеного курсу променевої терапії в стромі спостерігається набряк, міксоматоз, чисельні кроволиви, а також збільшення колагеноутворення. В подальшому переважають фіброзні зміни у вигляді вогнищового та дифузного розростання сполучної тканини з утворенням осередків гіалінозу [4; 13; 15].

Під впливом опромінення знижується васкуляризація пухлин. При цьому в кровоносних судинах спостерігаються різноманітні зміни від порушення проникності капілярів і їх розплавлення до облітерації просвіту і гіалінозу артерій. Порушення кровообігу мають розповсюджений характер та розвиваються переважно в центрально-розташованих відділах пухлин [11; 13; 15].

Ефективність променевої терапії залежить від радіочутливості пухлини. Остання в свою чергу залежить від радіологічних, клінічних та морфологічних факторів. Для більшості гістологічних різновидів карцином при дистанцій гамма-терапії оптимальна СОД складає 60-65 Гр. Збільшення дози вище оптимальних значень не покращує результати лікування, а лише підвищує частоту ускладнень [17; 26; 31].

Ступінь радіочутливості плоскоклітинних карцином гортані визначають за наступними клініко-радіобіологічними критеріями: резорбція високорадіочутливих починається при дозі менше 15 Гр, радіочутливих – в інтервалі 15-30 Гр, помірнорадіочутливих – в інтервалі 31-45 Гр, а радіорезистентних – вище 45 Гр. Радіорезистентність при плоскоклітинних карциномах гортані спостерігається в 15% випадків та обумовлює взагалі відсутність будь-якого лікувального ефекту від променевої терапії [1; 3; 17; 18; 26].

На ступінь променевого патоморфозу суттєво впливає величина осередкової дози за фракцію (разова осередкова доза), а також інтервали між фракціями. Швидкість внутрішньоклітинної репарації від сублетальних та потенційно летальних променевих пошкоджень в пухлині та нормальних тканинах різна. За рахунок нейро-гуморальної регуляції в нормальних тканинах відновлення більш швидке та складає в середньому 4-6 годин. Разом з тим, швидкість репарації у відносно «автономних» карциномах досить варіабельна та складає більше 6 годин [17; 31; 36].

Розподіл злویасісних новоутворень відносно їх радіочутливості досить умовний. На радіочутливість останніх суттєво впливає репарація, репопуляція, оксигенація, реоксигенація, а також проходження клітин по стадіям клітинного циклу. В ході ракової прогресії в пухлині формуються гетерогенні ділянки, які досить по-різному реагують на іонізуюче опромінення. Крім того, сама променева терапія здатна змінювати певні радіобіологічні характеристики пухлини. Так повторні

курси опромінення знижують радіочутливість злویасісних пухлин [6; 17; 31].

Існує цілий ряд факторів, які впливають на радіочутливість плоскоклітинного раку гортані. Так, карцинома підскладкового відділу є більш радіорезистентною у порівнянні з раком надскладкового та складкового відділів. На радіочутливість пухлини також суттєво впливає її розмір. Існує певний «критичний» розмір злویасісного новоутворення, за межами якого опромінення не може досягнути повного терапевтичного ефекту. Крім того, радіочутливість пухлини залежить від проліферативної активності неопластичних клітин, а також від частки клітин стовбурового типу в ній [1; 2; 17; 26; 31].

Отже, аналітичний огляд літератури свідчить, що в сучасній онкоморфології існують принципово нові та перспективні методи дослідження променевого патоморфозу злویасісних новоутворень. Перш за все вони стосуються вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі регуляції апоптозу, а також досліджень в напрямку його індукції. Останнє відкриває нові можливості в модифікації променевих реакцій злویасісних новоутворень.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення механізмів променевого патоморфозу дозволить оптимізувати клініко-радіобіологічні критерії опромінення плоскоклітинної карциноми гортані.

Література

1. Абизов Р. А. Онкоотоларингологія. Лекції / Абизов Р. А. – К.: Книга плюс, 2001. – 272 с.
2. Бариліак А. Ю. Сучасні погляди на морфологію рака верхніх дихальних шляхів / А. Ю. Бариліак // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №5. – С.65–74.
3. Белоусова А. О. Характеристика радіочутливості пухлин ЛОР-органів / А. О. Белоусова, В. В. Озінковський // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №1. – С.42–45.
4. Галахин К. А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта / К. А. Галахин, Е. Г. Курик. – К.: Книга Плюс, 2000. – 176 с.
5. Гриценко П. О. Діагностика та прогнозу перебігу плоскоклітинних раків гортані: імуноморфологічні аспекти: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / П. О. Гриценко – Дніпропетровськ, 2007. – 20 с.
6. Дейчман Г. И. Естественный отбор и ранние изменения фенотипа опухолевых клеток in vivo: приобретение механизмов защиты / Г. И. Дейчман // Биохимия. – 2000. – № 65. – С. 92–111.
7. Имянитов Е. Н. Современные представления о злокачественной трансформации / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон // Практическая онкология. – 2006. – Т. 6, № 1. – С.7–12.
8. Казанцева И. А. Патология митоза в опухолях человека / Казанцева И. А. – М.: Медицина, 1981. – 260 с.
9. Количественная гистеростереометрия злокачественных новообразований пищеварительного канала в оценке эффективности противоопухолевой терапии / К. А. Галахин, В. А. Черный, О. Г. Юринов [и др.] // Экспериментальная онкология. – 2000. – Т. 22. – С. 598.
10. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – С.5–33.
11. Краевский Н. А. Патоморфоз опухолей / Н. А. Краевский // Архив патологии. – 1980. – № 8. – С. 3–8.
12. Лавникова Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г. А. Лавникова // Вест. АМН СССР. – 1976. – № 6. – С. 13–19.

13. Лушников Е. Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Лушников Е. Ф. – М.: Медицина, 1977. – 328 с.
14. Лушников Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
15. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей в 2-х томах. [4-е изд., перераб.] / Под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т.1. – 560 с.
16. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 456 с.
17. Троян В. И. Современные аспекты лучевого патоморфоза рака гортани / В. И. Троян // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2005. – № 2. – С. 58–66.
18. Ушаков В. С. Рак гортани: современные возможности и перспективы / В. С. Ушаков, С. В. Иванов // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 56–60.
19. Фильченков А. А. Апоптоз и рак / А. А. Фильченков, Р. С. Стойка. – К.: Морион, 1999. – 184 с.
20. Чубенко В. А. Перспективные методы лечения злокачественных новообразований / В. А. Чубенко // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 228–234.
21. Чумаков П. М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П. М. Чумаков // Биохимия. – 2000. – № 65. – С. 34–47.
22. Benard J. TP53 family members and human cancers / J. Benard, S. Douc-Rasy, J. C. Ahomadegbe // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 182–191.
23. Cell kinetics and tumor regression during radiotherapy in head and neck squamous-cell carcinomas / R. Corvo, W. Giarretti, E. Geido [et al.] // International journal of cancer. – 1996. – Vol. 68, № 2. – P. 151–155.
24. Condon L. Overexpression of Bcl-2 in squamous cell carcinoma of the larynx: A marker of radioresistance / L. Condon, J. Ashman, S. Ell // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 100, № 4. – P. 472–475.
25. Evan G. I. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer / G. I. Evan, K. N. Vousden // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 342–348.
26. Garden A. S., Mornson W. H., Ang K. K. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. – In: Clinical radiation oncology / Ed. L. L. Gunderson, J. E. Tepper. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 485–503.
27. Gleich L. L. Molecular genetics of head and neck cancer / L. L. Gleich, F. N. Salamone // Cancer Control. – 2002. – Vol. 9, № 5. – P. 369–378.
28. Hengartner M. O. The biochemistry of apoptosis / M. O. Hengartner // Nature. – 2002. – Vol. 407. – P. 770–776.
29. Implications of p53 over-expression in the outcome with radiation in head and neck cancers / P. Lal, L. Pal, S. Kumar [et al.] // J. Can. Res. Ther. – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 1–22.
30. Kinzler K. W. Gatekeepers and caretakers / K. W. Kinzler, B. Vogelstein // Nature. – 1997. – Vol. 386. – P. 761–763.
31. Laramore G. E., Coltrera M. D., Karen J. H. Tumors of Head and Neck. – In: Clinical Oncology [8-th ed.] / Ed. Ph. Rubin. – Philadelphia : W.B. Saunders company, 2001. – P. 405–461.
32. P53, p16 and cyclin D1: molecular determinants of radiotherapy treatment response in oral carcinoma / R. Jayasurya, G. Francis, S. Kannan [et al.] // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 109. – P. 710–716.
33. Prognostic significance of expression of p53, bcl-2 and bax in squamous epithelial carcinoma of the larynx – a multivariate analysis / M. Jackel, L. Sellmann, S. Youssef [et al.] // HNO. – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 204–211.
34. Protein expression of p53 and Bcl-2 has a strong correlation with radiation resistance of laryngeal squamous cell carcinoma but does not predict the radiation failure before treatment / T. Ogawa, K. Shiga, M. Tateda [et al.] // Oncology Reports. – 2003. – Vol. 10. – P. 1461–1466.
35. Radiotherapy in laryngeal carcinoma: Can a panel of 13 markers predict response? / M. A. Wildeman, J. H. Gibcus, M. Hauptmann [et al.] // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 316–319.
36. Rubin Ph., Williams J. P. Principles of Radiation Oncology and Cancer Radiotherapy. – In: Clinical Oncology [8-th ed.] / Ed. Ph. Rubin. – Philadelphia : W.B. Saunders company, 2001. – P. 99–125.
37. Soussi T. Significance of p53 mutations in human cancer: a critical analysis of mutations at CpG dinucleotides / T. Soussi, C. Beroud // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 21. – P. 192–200.
38. Spontaneous apoptosis and the expression of p53 and bcl-2 family proteins in locally advanced head and neck cancer / M. Hotz, J. Bosq, P. Zbaeren [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1999. – Vol. 125, № 4. – P. 417–422.
39. Vogelstein B. Cancer genes and the pathways they control / B. Vogelstein, K.W. Kinzler // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 789–799.
40. Woods D. B. Regulation of p53 function / D. B. Woods, K. H. Vousden // Exp. Cell Res. – 2001. – Vol. 264. – P. 56–66.

Summary

MECHANISMS OF THERAPEUTIC PATHOMORPHISM BY IRRADIATION OF SQUAMOUS CELL LARYNX CANCER Gasyuk Y.A.

Key words: ray pathomorphosis, squamous cell carcinoma of larynx, apoptosis.

The review provides the analysis of literary sources devoted to radial pathomorphosis of squamous cell larynx cancer. Qualitative and quantitative indices which determine the regression of tumor, as well as the classifications in regard to the degree of radial pathomorphosis, have been observed. It has been demonstrated that successful regression of malignant tumor under the influence of irradiation is effected due to violation of neoplastic cells reproduction processes, direct destruction of a few cells (the most radiosensitive ones) and also compensatory reactions on the part of sound tissues. According to the information from the reviewed scientific literature, irradiation damages DNA which causes induction of apoptosis and destruction of neoplastic cell. Apoptosis is regulated by the gene p53 which stops the cellular cycle and concurrently starts the processes of DNA regeneration. When the reparation is impossible, antioncogene p53 induces the apoptosis of a cell. However, a mutative type of gene p53 with inactive oncosuppressive function predominantly reveals itself in malignant tumors. In this connection, high level of expression of gene p53 is indicative of their radioresistance. The review also provides the data as to the role of some other molecular markers which regulate the apoptosis of neoplastic cells, as well as the connection between the level of spontaneous and radiation-induced apoptosis in malignant tumors. Thus, the performed analytical review of scientific literature displays that there exist perspective research methods for radial pathomorphosis of malignant tumors in modern oncomorphology. These methods will allow to optimize the irradiation modes of squamous cell larynx carcinoma.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

Матеріал надійшов до редакції 15.02.2011 р.

© Кайдашев И. П., Шликова О. А., Измайлова О. В.

УДК {577.21+615}: 616-071

ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ II)

Кайдашев И. П., Шликова О. А., Измайлова О. В.

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Фармакогенетика в першу чергу має справу з терапевтичними ефектами і несприятливими наслідками дії лікарських препаратів, отрут та інших видів хімічних і екологічних факторів. Однак, незабаром після виникнення фармакогенетики, ця сфера була розширена: докладно вивчені генетичні поліморфізми, і не тільки щодо відомих перерахованих дій, але і як фактори сприйнятливості до хвороб взагалі. У багатьох із цих досліджень причини початку розвитку хвороби були невідомі. Паралельно з функціональною природою генів у фармакогенетичних дослідженнях розглядаються поряд з факторами метаболізму ферментів і багато інших, такі як фактори транспортування, відновлення ДНК, регулювання клітинного циклу і передачі сигналу. Загальне число публікацій, що вивчають зв'язок поліморфізмів з ризиком розвитку захворювань, перевищує в кілька разів ті, які вивчають поліморфізми у зв'язку з відповіддю на лікарські препарати. Ці дослідження проаналізовані, систематизовані з метою підвищення ефективності майбутніх стратегій у фармакогенетиці і дослідженнях геноміки, зосереджено увагу на ідентифікації генотипів, які призводять до розвитку певних мультифакторних і полігенних захворювань.

Ключові слова: фармакогенетика, поліморфізм генів, клінічна фармакологія

Фармакогенетика в первую очередь имеет дело с терапевтическими эффектами и неблагоприятными последствиями действия лекарственных препаратов, ядов и других видов химических и экологических факторов. Однако, вскоре после того, как фармакогенетика возникла, эта сфера была расширена: обстоятельно изучены генетические полиморфизмы, и не только относительно известных перечисленных воздействий, но и как факторы восприимчивости к болезням в целом. Во многих из этих исследований причины начала развития болезни были неизвестны. Параллельно с функциональной природой генов в фармакогенетических исследованиях рассматриваются наряду с факторами метаболизма ферментов и многие другие, такие как факторы транспортировки, восстановления ДНК, регулирования клеточного цикла и передачи сигнала [1]. Общее число публикаций, изучающих связь фармакогенетики полиморфизмов с риском развития заболеваний, превышает в несколько раз те, которые изучают полиморфизмы в связи с ответом на лекарственные препараты, и поэтому в данном обзоре не возможно дать значимых сведений по исследованиям сотен генов-кандидатов факторов восприимчивости к болезни. Тем не менее, было бы интересно проанализировать, систематизировать эти исследования с целью повышения эффективности будущих стратегий в фармакогенетике и исследованиях геномики. Кроме того, почти все недавние обще-

системные скрининги генома не сосредотачивали внимание на поиске ответа организма на действие лекарственных препаратов, а на идентификации генотипов, которые предрасполагают к развитию определенных мультифакторных и полигенных заболеваний.

Химическая токсикология и канцерогенез

Реакция организма на чужеродное соединение может привести к возникновению биологически и химически активных веществ или неактивных соединений и, следовательно, набор токсикогенных и детоксикационных генов отдельного человека может определять риск развития заболевания. Ферменты, имеющие различные варианты в кодировании белка такие, как ацетилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза M1 и T1, параоксоназа, миелопероксидаза, могут приводить к широкому спектру действия: от полного отсутствия активности до очень высокой активности в зависимости от наличия ферментов и индивидуальных генотипов. Поэтому очевидно, что такие генетические варианты могут играть определенную роль в химическом канцерогенезе, в химически индуцированных нейродегенеративных заболеваниях или химически индуцированном повреждении эндотелия и атеросклерозе. Следующие два примера, CYP2D6 и GSTM1, могут служить иллюстрацией некоторых общих моментов и проблем, которые также показаны на рисунке 1.

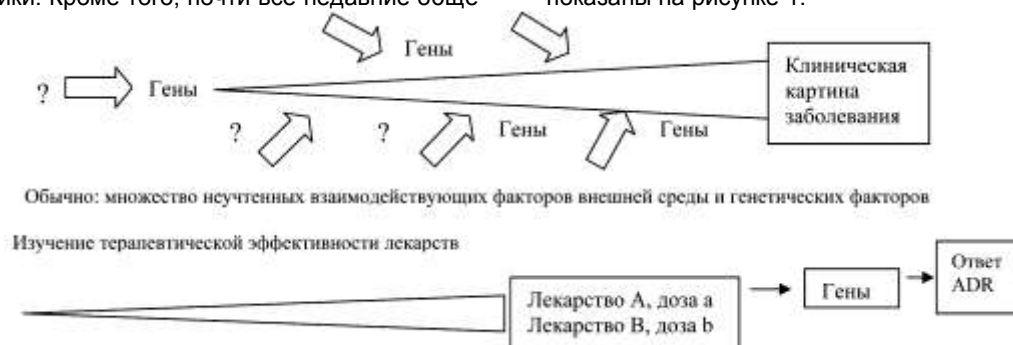


Рисунок 1. Различия между фармакогеномикой исследований восприимчивости к заболеваниям (верхняя часть), и ответа на лекарственные препараты (нижняя часть).

В патогенезе заболеваний, в основном несколько внутренних факторов (указаны знаки вопроса, так как эти внешние факторы, в основном, не достаточно задокументированы) взаимодействуют в различных временных точках с одним геном или с несколькими генами. С другой стороны, исследования воздействий лекарственной терапии (например, тип и доза лекарства, подбор оптимальных плазменных концентраций препаратов в зависимости от различий фармакокинетических и фармакодинамических вариантов). В теории, это должно облегчить идентификацию генов, модулирующих ответ на лекарственные препараты, чем поиск и идентификация генов, ответственных за развитие болезни. ADR – Adverse drug reaction - Неблагоприятные реакции на препараты.

Вскоре после открытия полиморфизма CYP2D6, ученые начали исследования генетических полиморфизмов как фактора риска развития рака легкого. Мотивацию этого исследования можно понять: существуют большие индивидуальные различия в восприимчивости к раку легких, а также ученые в те времена знали, что все ферменты цитохрома P450 могут быть биоактиваторами прокарциногенеза. Более того, результаты одного из этих исследований показали, что носители генов, определяющих быстрый метаболизм имеют существенно повышенный риск [2]. Тем не менее, в настоящее время существуют сомнения в том, что CYP2D6 играет значительную роль в развитии рака легких. Есть некоторые мнения о канцерогенных веществах, которые могли бы быть биоактиваторами CYP2D6, но нет никаких доказательств того, что они являются критическими в развитии рака легких. В настоящее время хотелось бы увидеть большее число исследований, доказывающих влияние CYP2D6 на рак легких [3].

Глутатион S-трансфераза M1 является ферментом II фазы, участвующим в детоксикации ряда полициклических ароматических углеводородов. Около 50% белого населения имеют полное отсутствие

фермента вследствие большой геномной делеции [4]. Это явилось основанием для изучения этого фермента в связи с риском заболевания раком легких, а в некоторых исследованиях действительно описан повышенный риск у людей, имеющих недостаток фермента, но такие эффекты не были подтверждены в достаточно мощных мета-анализах [5]. Кроме того, первоначальный анализ генома на наличие факторов риска развития рака легких не выявили, как фактор риска, недостаток фермента детоксикации [6].

Изучение большого числа вариаций генома

Подавляющее число унаследованных вариантов в геноме человека только в последнее время стало очевидным после почти полного исследования последовательности ДНК генома человека. Можно предполагать [7], что в самое ближайшее время геном будет полностью секвенирован у ряда человеческих особей и это даст более четкое понимание различий между индивидуальными изменениями в человеческом геноме. В настоящее время в человеческом геноме были выявлены около 12 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) [8-10], кроме того, существует более 100000 вставок и делеций. Охарактеризован также большой класс генетических вариантов обусловленных переменным числом tandemных повторов полиморфизмов (VNTR) (табл. 1). Они включают переменное количество динуклеотидных повторов, таких как, например, различное количество ТА в ТАТА боксе в основном промоторе билирубина глюкуронилтрансферазы UGT1A1, и больше единиц повторов, как, например, 16 аминокислотных (48 bp) повторов в рецепторе допамина D4 [11]. Лишь недавно было показано, что существует, по крайней мере 1500 крупных геномных сегментов с переменным числом tandemных повторов. Общее число унаследованных эпигенетических вариаций может быть даже больше 20% всех генов, дифференциально метилированных в промоторных регионах или в регионах кодирования [8-10].

Таблица 1
Тип и количество межиндивидуальной изменчивости в геноме человека

Генетические изменения/варианты	Абревиатура	Описание	Частота в геноме человека
Однонуклеотидный полиморфизм	SNP	Обычно два различных нуклеотида (биаллельный SNP) в определенном положении, реже может встречаться триаллельный вариант	12,000,000
Делеция/Инверсия	InDel	Удаления (или вставки, в зависимости от частоты аллеля) в размере от 1 до 1000 нуклеотидов. Чаше проявляются делеции одного или трех пар оснований	> 1,000,000a
Изменение числа tandemных повторов	VNTR	Микросателлитные полиморфизмы, так называемые краткие tandemные повторы (STR), обычно tandemные повторы из двух, трех или четырех нуклеотидов, но также повторяющиеся до 10 нуклеотидов могут быть идентифицированы в этой группе	> 500,000a
		Минисателлитные это VNTR полиморфизмы у которых 10–100 нуклеотидов повторяются в переменном количестве. Повторяющиеся сегменты часто не имеют абсолютно идентичных последовательностей.	
		VNTRs с большими единицами повторов (100–1000 bp) называются сателлитами	
Изменение числа копий	CNV	Наследуемые удаления или увеличения ДНК сегментов длиной	> 1500 локусов, ох-

Генетические изменения/варианты	Абревиатура	Описание	Частота в геноме человека
		более чем 1 kb. В настоящее время известно около 1500 CNV распространенных в хромосомах, что составляет 12% от длины всего генома.	всех 12% генома

Главный вопрос, возникающий после определения этих массовых геномных и эпигеномных вариаций заключается в том, чтобы определить биологическую и медицинскую значимость таких геномных изменений (рис. 2). Полиморфизмы, влияющие на экспрессию генов, могут находиться где угодно - как непосредственно в основном промоторе, так и через несколько сотен или несколько десятков тысяч оснований (в 5' направлении, или даже в 3' направлении в интроне и нетранслируемых областях (UTRs) этого гена). Учитывая, что первичные транскрипты представляют собой весь регион между транскрипционным стартом и 3' концом транскрипта, все полиморфизмы в этом сегменте могут повлиять на сплайсинг. Интересно, что более чем половина всех генов имеют несколько транскрипционных стартовых точек. Расположение точек начала транскрипции зависит от вида ткани, где экспрессируется ген [12]. Полиморфизмы в кодируемом регионе могут быть несинонимическими - т.е. приводить к замене аминокислот в белковой последовательности, или они могут быть синонимическими. Синонимические полиморфизмы, тем не менее, могут отражаться на функциональных свойствах клетки, вследствие изменения стабильности мРНК или нарушения транскрипции белка, так как тРНК для различных синонимических кодонов присутствует в клетках с неравной частотой. Использование таких различных кодонов может не только привести к различиям в эффективности трансляции, но, основываясь на приведенном примере функциональных полиморфизмов в Р-гликопротеине, такие полиморфизмы могут даже привести к возникновению различий в структуре белка [13].

Изменчивость наблюдаемая в числе копий: CYP2A6, CYP2D6, GSTM1, GSTT1 и 1500 других подобных участков.

Делеции или дубликации больших фрагментов генома размером от 1 kb до более чем 100 kb традиционно считались специфическими для нестабильных опухолевых геномов и исключительно редкими для генома здоровых незлокачественных клеток. Современные исследования целостного генома (genome-wide analyses) с использованием SNP-микрочипов и сравнительного гибридизационного анализа, которые показали наличие более 1400 делеций или удвоений, охватывающих 12% последовательности генома "здорового" человека [10, 14-19], заставили пересмотреть традиционные взгляды. Этот класс генетических полиморфизмов, называется изменчивостью числа копий (CNV), и представляет собой стабильные генетические вариации, которые подчиняются Менделевскому распределению как SNP, InDel или VNTR полиморфизмы. Собственно, такие CNV полиморфизмы не настолько новы в фармакогенетике. Большие делеции CYP2A6 и глутатион-S трансферазы (GSTs) M1 и T1 [4, 20]. Последние результаты, свидетельствуют о том, что такие частые геномные вариации - (1500 CNV полиморфизмов) имеют такое же большое влияние на предрасположенность к болезни или на эффект лекарственных препаратов, как и 12 млн. однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs). Для системного исследования этих видов генных вариаций сегодня необходимо разработать точные и доступные аналитические методики, так как существующие 500-к или 1000-к микрочиповые методы и количественные ПЦР методы, специфичные только для одного локуса, например для CYP2D6 или GSTs [21, 22], по-прежнему имеют ряд ограничений.

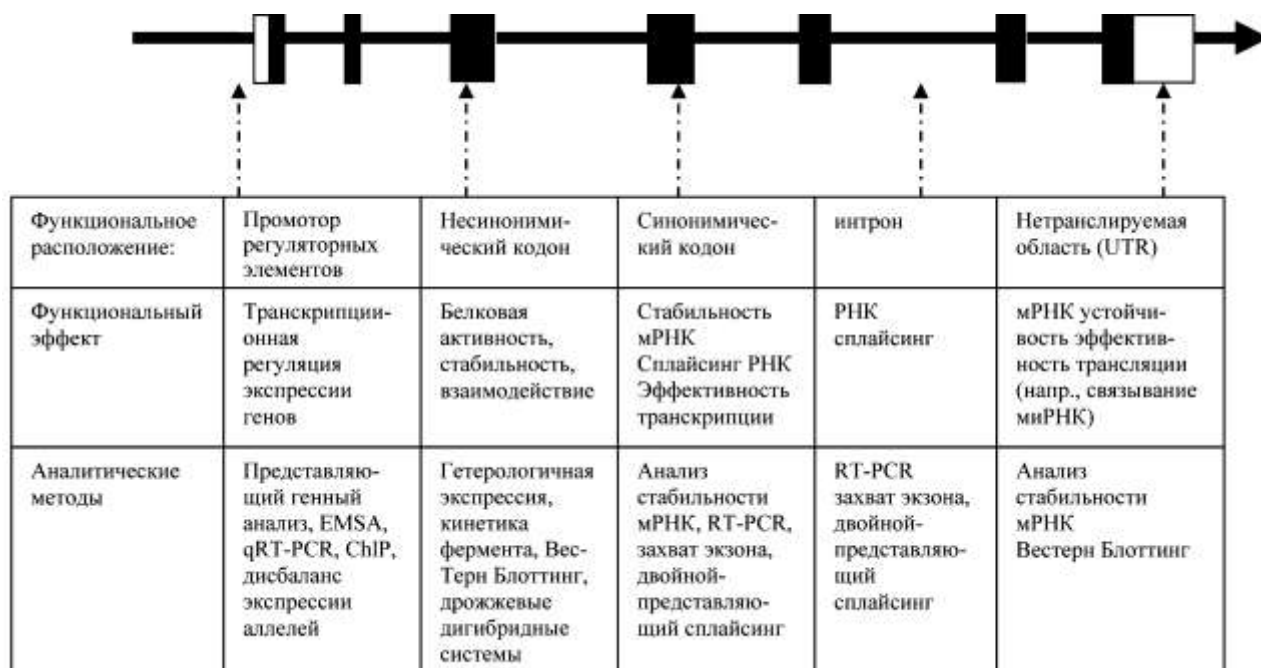


Рисунок 2. Несколько возможных функциональных эффектов генетических полиморфизмов (однонуклеотидный полиморфизм (SNP), небольшие инверсии-делеции InDels, различное число tandemных повторов VNTRs), в зависимости от их локализации в геноме.

Фармакогеномика по ту сторону геномной зародышевой линии наследования

Приобретенные генные вариации

Дополнительные сложности для фармакогенетических исследований возникают вследствие хромосомных aberrаций и изменения числа хромосом (анеуплоидии) в опухолевых клетках. Неозлокачественные клетки, например, клетки периферической крови, которые обычно используются для изучения геномной ДНК в фармакогенетическом анализе, обладают диплоидным геномом. В опухолевых же клетках, часто наблюдается анеуплоидия и различные хромосомные aberrации. Эти нарушения затрудняют прогнозирование фенотипов при обычных процедурах генотипирования, которые не используют ДНК из самой опухоли. Было показано, что в лейкозных клетках с дополнительной хромосомой, содержащей не мутировавший (дикий тип) аллель гена TPMT, наблюдалось существенно сниженное накопление тиагуанин нуклеотидов и метотрексат полиглутамата [23]. Тем не менее генотип TPMT, определенный в здоровых неозлокачественных клетках, ассоциировался с ответом на меркаптопурин в начальных курсах лечения [24].

Влияние генетических и эпигенетических факторов

Исследователям и врачам, занимающимся фармакогенетикой и геномикой известно и многократно преподавалось следующее: анализ наследственных генетических вариаций имеет большое преимущество, потому что анализ генома одной клетки организма дает достоверную информацию о всех других клетках независимо от возраста, тканевой локализации или экологических факторов. Однако существуют соматические мутации клеток, а также тканеспецифические эпигенетические эффекты, такие как, метилирование ДНК, модификация гистонами или экспрессией микро-

РНК, которые значительно и постоянно могут изменять модель экспрессии гена в клетке. Такие изменения могут существенно изменить эффективность действия лекарственных препаратов или инициировать неблагоприятные последствия и, следовательно, они должны учитываться в клинической фармакологии [25]. Таким образом, перспективным направлением фармакогенетики станут научные исследования в области эпигеномики и малых регуляторных РНК. Уже сегодня получены первые результаты возможной химиотерапии рака с помощью микро РНК.

Примеры эпигеномных изменений: DPD и MGMT

Экспрессия генов, кодирующих дигидропиримидин дегидрогеназу (DPD), является хорошим маркером диагностики DPD дефицита и возможной токсичности 5-фторурацила. С помощью унаследованных генетических полиморфизмов можно объяснить лишь около одной трети случаев недостаточности фермента DPD и токсичности 5-фторурацила [26, 27], но на метилирование в DPYD промоторе может приходиться значительная часть пока еще необъясненной DPD низкой активности как в опухоли, так и здоровой ткани, которая имеет столь важное значение для неблагоприятного исхода в ответ на лекарственные препараты [28-31]. Другим примером является опухоль-специфическое гиперметилирование в MGMT. MGMT является ДНК-репарирующим ферментом и его инактивация в результате изменений в структуре его метилирования может привести к увеличению чувствительности опухоли к алкилирующим препаратам, таким, как циклофосфамид или кармустин [32].

РНК интерференция, малые интерферирующие РНК и микро РНК

Явление интерференции РНК (RNAi), регулирующей экспрессию генов, было впервые описано у нематод *Caenorhabditis elegans* [33]. У позвоночных животных и человека, малые, 19 - 22 нуклеотидов дли-

ной, молекулы микро-РНК присутствуют почти во всех клетках. Они генетически закодированы и регулируют экспрессию специфических последовательностей генов путем угнетения трансляции и деградации мРНК участвуя в нормальном развитии и регуляции клеток, а также в онкогенезе [34, 35]. Было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) AGTR1 гена (rs5186), влияет на распознавание этого участка микро РНК-155 и изменяет угнетающее действие микро РНК [36]. Эти данные показывают, что генетические различия не только в кодирующих регионах промоторах и участках сплайсинга интронов генов, но и в их 3'-UTR могут иметь функциональное значение для регуляции с помощью микро-РНК. Кроме того, 14 областей человеческого генома с вариациями числа копий CNV вмещает 21 из известных микро РНК человека, что может приводить к делеции всех этих микро РНК [18]. Однако, пока не существует данных о фенотипических изменениях у носителей этих CNVs.

Искусственные двуспиральные молекулы РНК, длиной 21-22 п.о. называемые малыми интерферирующими РНК (миРНК), сегодня могут применяться для экспериментального выключения экспрессии гена [37]. Интерференция РНК представляет общий интерес в качестве инструмента для анализа генных функций. МиРНК оказались способны не только заглушить экспрессию гена, но и сделать это аллель-специфическим образом, даже если разница между аллелями составляет одно основание (SNP) [38-39]. Это дает большие возможности терапии направленной на конкретный ген, где болезнетворные аллели могут быть специально ориентированы на миРНК. При этом миРНК может быть специфично направлена на аллель, содержащий болезнетворный ген, что позволяет решить ряд практических проблем [40].

Молекулярные маркеры, определяющие лекарственную терапию

Терапия, определяемая использованием молекулярных маркеров, становится все более и более распространенной в медицинской практике. Состояние экспрессии HER2/neu и рецепторов к эстрогенам при раке молочной железы определяет терапию веществ-

вами, которые нацелены на HER2 или рецепторы эстрогена (ER), а именно трастузумаб (Herceptin) и тамоксифен. Для анализа HER2 рекомендуется применять иммуногистохимические тесты (для определения самого белка) или прямое обнаружение экспрессии гена HER2 с помощью флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) [41,42]. В случае HER2, может применяться количественная ПЦР как для выявления HER2 амплификации на уровне хромосом, так и транскрипции HER2 в крови. Результаты этого метода хорошо совпадают с данными иммуногистохимического анализа и in situ гибридизации, но метод пока еще не получил широкого диагностического применения [43-47].

Однако, на сегодняшний день геномный анализ не всегда может быть полноценно применим. По современным данным нет количественного метода, подобного ПЦР в реальном времени, который мог бы быть клинически рекомендован для определения уровней мРНК ESR1 (ген, кодирующий α эстрогеновый рецептор) или HER2 или чтобы оценить события амплификации гена на уровне геномной ДНК. В случае эстрогенового рецептора причина заключается в том, что уровень концентрации рецептора на опухолевых клетках (собственно статус эстрогеновой чувствительности опухоли) определяется не экспрессией мРНК, а стабильностью белка рецептора [48].

Сегодня такой целевой подход получил высокоэффективную технологию на основе микрочипов, которые с большой точностью позволяют одновременно количественно определить мРНК 25000 известных генов человека, а также экспрессию некоторых известных миРНК, и даже определение вариантов сплайсинга. Эти подходы могут служить для дифференциальной диагностики заболеваний, прогностических целей и для предвидения реакций на медикаментозную терапию [49-51].

Технические основы фармакогенетики и геномики

Прогресс и успех клинической фармакологии зависит от надежности биоаналитических методов и понимания их возможностей и ограничений. В данной работе мы сконцентрируем наше внимание на основных технологиях, которые применяются в лабораториях фармакогенетики и геномики (таблицы 2 и 3).

Таблица 2
Важнейшие технологии, применяемые для генотипического анализа в фармакогенетике и геномике

Метод	Короткое описание и цель, достигаемая при выполнении
Дидеокси (концевое) секвенирование	Чтение последовательностей ДНК, идентификация новых полиморфизмов
Денатурирующая высокоэффективная жидкостная хроматография (ДВЭЖХ)	Вариантные и дикие формы ДНК образуют различные гибридные молекулы (гомодуплексные и гетеродуплексные), которые можно разделить ионпарной обращено фазовой хроматографией, чтобы установить полиморфизм.
PCR-RFLP	Геномная область амплифицируется с помощью ПЦР и разрезается ферментами, специфичными к определенным последовательностям (эндонуклеазы рестрикции). Образовавшиеся фрагменты потом анализируются методом электрофореза.
Пиросеквенирование	Метод ДНК секвенирования, основанный на синтетическом принципе [134]. Применяется в SNP типировании и анализе метилирования ДНК. Принцип лежащий в основе метода также является базисом современного крупнотупенчатого секвенирования ДНК, известного как 454 «следующее поколение» способное обеспечить секвенирование более чем 100 миллионов пар оснований в день.
Одно-основное (праймерное) накопление	Короткие нуклеотиды отжигаются так, что их 3'-концы прямо направлены к по-

(также известно как мини-секвенирование)	лиморфному участку. Элонгация только одного отдельного основания осуществляется путем использования смеси флюоресцентно меченых ddNTP без dNTP. Продукты определяются или секвенированием, или детекционной системой MALDI-TOF. Используется как мультиплексная реакция в генотипировании SNP.
ДНК микрочипы (микроплатформа)	ДНК молекулы, связанные с твердой фазой микрочипов для одновременного генотипирования большого числа SNP (до миллиона) в одном образце. Применяется в исследовании больших частей генома.
РНК/кДНК микрочипы (микроплатформы)	Применяются в анализе экспрессии генов путем количественной оценки транскриптов в отдельном образце или при сравнении между двумя образцами. Удобно для определения количества большого числа различных транскриптов (также для больших областей генома) в отдельных образцах.
ПЦР	ПЦР является базовой/основной технологией во всех современных фармакогенетических геномных исследованиях.
ПЦР в реальном времени	Определение образования продуктов ПЦР во время прохождения ПЦР достигается использованием различных флюоресцентных меток или методов переноса энергии флюоресценции для генотипирования отдельных SNP во множестве образцов.
qRT-PCR (количественная обратнотранскриптазная ПЦР)	Применяется для определения количества транскриптов в образце после обратнотранскриптазной реакции. Удобно для определения числа РНК в большом количестве образцов.

Статистика, биоинформатики и системная биология

Существуют почти 12 млн. ОНП в человеческом геноме (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/Notes/build127_announce.txt).

В самом ближайшем будущем, клиническому фармакологу придется иметь дело не только с клиническими и лабораторными данными о своих добровольцах и больных, но и с данными о 500000 или 1 млн. ОНП у пациентов [52-53]. Биолог, изучающий клетки в лабораторных условиях, будет также иметь дело с таким же количеством вариантов генетических изменений в клетке. И это не только эти 1 или 3 млн. ОНП взятые отдельно, но и взаимодействие многих из них – это явление известно в генетике, как эпистаз – способность образовывать определенные фенотипы. Таким образом, необходимо будет принимать во внимание огромное количество взаимодействующих факторов, что явится предметом транскриптомики, метаболомики и множества других широких подходов. Эти взаимосвязи могут быть довольно сложными – отчасти антагонистическими, частично дополняющими и усиливающими друг друга и они, безусловно, не будут ограничиваться только взаимодействием между двумя генами, а реализовываться интерактивными связями нескольких генов. Число эпигенетических различий будет больше, поскольку существуют мно-

жественные различия между типами тканей, возрастом человека и т.д. Таким образом, развитие биоинформатики и генетической статистики играет решающую роль в дальнейшем развитии фармакогенетики и геномики. Еще существует слишком много вариаций и взаимодействий, которые только еще должны быть экспериментально изучены, поэтому необходимо срочно разработать методы выявления тех изменений, которые являются наиболее биологически значимыми.

Некоторые подходы к идентификации потенциально наиболее важных областей генома уже развиваются и будут развиваться дальше. Начиная с первых межвидовых сравнений гемоглобина, поиск гомологий между белковыми последовательностями стал важным инструментом обнаружения таких последовательностей в геноме, которые имеют решающее значение для реализации биологических функций некоторых белков. Связь между разными генетическими вариантами, имеющимися в одной хромосоме, является основным методом генетической статистики. Если человек имеет определенный генетический вариант в определенной позиции, то, вероятно, что он также будет иметь другие варианты, расположенные рядом на расстоянии от 10000 до 50000 п.о. и те же группы можно будет найти у нескольких родственников этого человека (рис. 3).

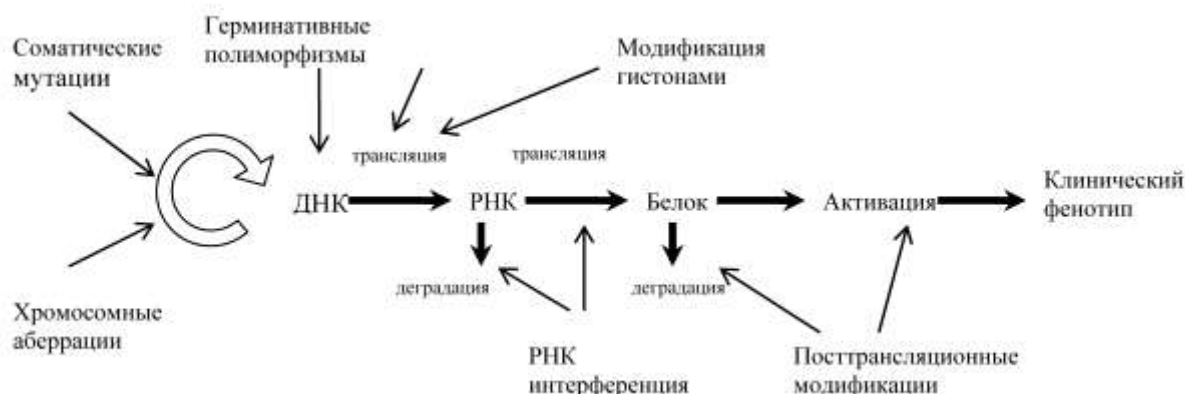


Рисунок 3. Взаимоотношения между геномными изменениями, изменениями РНК и белковой экспрессии с биологическими и клиническими эффектами. Указаны также несколько – но не все – механизмы регуляции.

Взаимосвязь между различными генетическими вариантами уже учитывалась при проведении ранних исследований, таких как, например, описание генетической изменчивости в цитохроме P450 [54], а также учитывалась при исследовании человеческого генома (www.hapmap.org) [8]. Стало очевидным, что существуют рекомбинации «горячих точек» и гаплотипных блоков, то есть участки жесткой связи. Знание таких связей может существенно облегчить генотипирование, поскольку из всех взаимосвязанных полиморфизмов должен быть проанализирован только один. Можно сосредоточиться на изучении так называемых ОНП, что даст нам знания обо всех вариантах, поскольку все варианты взаимосвязаны между собой. Основываясь на селекции типов вариантов, можно ввести большее количество вариантов в каждом конкретном геноме и тем самым иметь очень высокую плотность генетических маркеров в карте [55-56].

Хотя изменения располагаются в хромосомах в линейной последовательности, известна их организация в так называемые гаплотипные блоки, в которых есть десятки, сотни или даже тысячи вариантов довольно плотных сочетаний. Вне гаплотипных блоков между гаплотипами существует лишь сравнительно редкая связь. Системный анализ продленности специфических линкерных блоков может быть информативным с точки зрения функциональной и эволюционной роли конкретных вариантов и гаплотипов. Расширение гомозиготных гаплотипов – указывающая индикация таких вариантов, которые продуцируются эволюционно в последнее время. Таким образом, этот анализ может существенно помочь выявить действительно важные варианты среди более чем 12 млн. SNPs в геноме человека [58-59]. Однако пока нет убедительных перспективных подтверждений этого подхода (табл. 3).

Таблица 3

Биоинформационные базы данных и программное обеспечение для фармакогенетики и геномики

Цель	Компьютерные оболочки	Вебсайт
Базы данных		
Геном человека	Национальный центр по информационной биотехнологии в США (NCBI)	www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/
	Ensembl	www.ensembl.org/Homo_sapiens/
Базы данных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП (SNP))	Американская (dbSNP at NCBI)	www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/
	Японская (db JSNP)	http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/
Парное неравновесное сцепление и гаплотипы	НарМар программа	www.hapmap.org
Анализ экспрессии генов	Объемная геновая экспрессия (GEO) в NCBI	www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/
Метаболические пути	Киотская энциклопедия генов и генотипов (KEGG)	www.genome.jp/kegg/
Программное обеспечение		
Изучение гомологий	BLAST at NCBI	www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/
Линейное секвенирование и идентификация новых SNP	Gap4	http://staden.sourceforge.net/
Картирование гаплотипа (позатипное)	Fastphase	http://stephenslab.uchicago.edu/software.html (существует также программа для подсчета проанализированных in-silico связанных SNP)
Парные неравновесные связи и визуализация блоков гаплотипов	Haploview	www.broad.mit.edu/mpg/haploview/
Расширение гаплотипов гомозиготности (EHH)	Обзор	www.broad.mit.edu/mpg/sweep/
Анализ SNP полиморфизмов затрагивающих функцию промотора	TRANSFAC	http://transfac.bioinf.med.uni-goettingen.de/
Анализ SNP полиморфизмов затрагивающих сайт сплайсинга и ESEs	Автоматические аналитические сплайсинг сайты (Детская больница милосердия Миссури, США)	https://splice.cmh.edu/
	ESEидентификатор 3.0 (Cold Spring Harbor Laboratory)	http://rulai.cshl.edu/cgi-bin/tools/ESE3/esefinder.cgi?process=home

Очевидно, что риск развития заболевания и ответ на лекарственные препараты, может зависеть от комбинации нескольких генов, это привело к тому, что в последние годы сделаны попытки коммерциализации использования прогностических маркеров. Прогностические сочетанные маркеры (ПСМ) могут быть определены как выражения взаимодействия в кросс-таблицах, анализе дисперсии и логистическом регрессионном анализе данных. Ситуации, в которых такие рекурсивные разметки должны быть выполнены в сканировании целого генома, еще окончательно не установлены.

Исследование широких геномных ассоциаций

Исследование риска заболеваемости

Подавляющее большинство выполненных фармакогенетических исследований, использовали подход – исследования генов кандидатов. Суть подхода заключается в предварительном анализе генов, которые могут быть актуальны в соответствии с биологической целесообразностью. Альтернативный - общегеномный линкерный анализ - еще редко применяется в фармакогенетике. Этот подход был успешно

применен в связи с исследованием семейных карт причинных мутации для многих моногенных болезней, а также наборы из нескольких сотен VNTR маркеров, были достаточными, чтобы определить пример локус гена муковисцидоза.

Изучение широких геномных ассоциаций у индивидуумов стали применять совсем недавно, но уже есть основания считать его успешным подходом в выявлении медико-ассоциированных полиморфизмов. Такой подход начал активно развиваться после того, когда стало технически возможным исследование одиночных нуклеотидных полиморфизмов в геноме [60]. Уже в первых широких геномных микрочипных зондированиях "всего лишь" 10000 ОНП стали полезны в семейных исследованиях. Сейчас возможно микрочипное зондирование для 500000 или 1000000 ОНП маркеров равномерно распределенных в едином геноме человека. Более экономичный подход заключается в тестирование ОНП гаплотипных блоков, как доказано многими исследованиями (табл. 4).

Таблиця 4
Обобщенная информация о некоторых заболеваниях, ассоциированных с генетическими маркерами

Заболевание	Размер выборки N случаев/контроль	Техника ^a	Идентифицируемый локус (ген)	Определяемый полиморфизм	PNSG ^b	Отношение шансов (95% доверительный интервал) ^c	Источник
Коронарная болезнь сердца	1926/2938	A500k	9p21	rs1333049	Нет	1.90 (1.61–2.24)	[68]
Гипертензия	1952/2938	A500k	None				[68]
Ревматоидный артрит	1860/2938	A500k	PTPN22	rs6679677	Да	3.32 (1.93–5.69)	[68]
			HLA-DRB1	rs6457617	Да	5.21 (4.31–6.30)	
			7q32	rs11761231	Нет	1.64 (1.35–1.99)	
Диабет 1 типа	1963/2938	A500k	PTPN22	rs6679677	Да	5.19 (3.15–8.55)	[68]
			HLA-DRB1	rs9272346	Да	18.5 (12.7–27.0)	
			12q13	rs11171739	Нет	1.75 (1.48–2.06)	
			12q24	rs17696736	Нет	1.94 (1.65–2.29)	
			PTPN2	rs12708716	Нет	1.55 (1.27–1.89)	
Диабет 2 типа	1924/2938	A500k	TCF7L2	rs4506565	Да	1.88 (1.56–2.27)	[68]
			CDKAL1	rs9465871	Нет	2.17 (1.60–2.95)	
			FTO	rs9939609	Нет	1.55 (1.30–1.84)	
Желчно-каменная болезнь	2113 /1965 ^d	A500k	ABCG8	rs11887534 (D19H)	Да	7.10 (0.90–158.6)	[67]
Инфаркт миокарда	4587/12767 ^d	IN300k	9p21	rs10757278	Нет	1.64 (1.47–1.82)	[69]
Диабет 2 типа	2376/2432 ^d	IN300k	PPARG	rs1801282	Да	1.20 (1.07–1.33)	[59]
			SLC30A8	rs13266634	Да	1.18 (1.09–1.29)	
			HHEX	rs1111875	Да	1.10 (1.01–1.19)	
			TCF7L2	rs7903146	Да	1.34 (1.21–1.49)	
			KCNJ11	rs5219	Да	1.11 (1.02–1.21)	
			IGF2BP2	rs4402960	Нет	1.18 (1.08–1.28)	
			CDKAL1	rs7754840	Нет	1.12 (1.03–1.22)	
			9p21	rs10811661	Нет	1.20 (1.07–1.36)	
			Chr11	rs9300039	Нет	1.48 (1.28–1.71)	
			FTO	rs8050136	Нет	1.11 (1.02–1.20)e	
Диабет 2 типа	6529/7252 ^d	A500k	SLC30A8	rs13266634	Да	1.07 (1.00–1.16)	[71]
			HHEX	rs1111875	Да	1.14 (1.06–1.22)	
			TCF7L2	rs7903146	Да	1.38 (1.31–1.46)	
			KCNJ11	rs5219	Да	1.15 (1.09–1.21)	
			PPARG	rs1801282	Да	1.09 (1.01–1.16)	
			9p21	rs10811661	Нет	1.20 (1.12–1.28)	
			IGF2BP2	rs4402960	Нет	1.17 (1.11–1.23)	
			CDKAL1	rs7754840	Нет	1.08 (1.03–1.14)e	
Ревматоидный артрит	1522/1850	IN300 IN550	TRAF1	rs3761847	Нет	1.32 (1.23–1.42) e	[72]
Экссфолиативная глаукома	290/14672 ^d	IN300	LOXL1	rs1048661+rs3825942	Нет	27.05 (14.9–49.2)	[66]

Заболевание	Размер выборки N случаев/контроль	Техника ^a	Идентифицируемый локус (ген)	Определяемый полиморфизм	PNSGb	Отношение шансов (95% доверительный интервал) ^c	Источник
Рак молочной железы	4398/4316 ^d	Custom array	FGFR2	rs2981582	Нет	1.63 (1.52–1.72)	[73]
			TNRC9	rs12443620	Нет	1.23 (1.17–1.30)	
			TNRC9	rs8051542	Нет	1.19 (1.12–1.27)	
			MAP3K1	rs889312	Нет	1.27 (1.19–1.36)	
			LSP1	rs3817198	Нет	1.17 (1.08–1.25)	
			H19	rs2107425	Нет	0.95 (0.89–1.01)	
			8q	rs13281615	Нет	1.18 (1.10–1.25)	
Рак толстой и прямой кишки	7334/5246 ^d	IH550	8q24	rs6983267		1.47 (1.34–1.62)	[74]

Примечание: ^aанализ микрочипов;

^b Ранее был известен ген восприимчивости или локус;

^c Если не указано другое, то ссылаются на шансы относительного риска носителей гомозиготного варианта по сравнению с носителями дикого типа;

^d Первоначальный скрининг генома был проведен только с подмножества установленных размеров образцов для окончательного анализа;

^e Отношение шансов наличия аллеля по сравнению с его отсутствием (аллельное отношение шансов)

Одним из первых успешных результатов анализа ОНП генома было определение полиморфизма комплементарного фактора H (CFH) His402Tyr с отношением шансов больше 7 для носителей гомозиготных вариантов [61]. В этом исследовании, включавшем 96 случаев, и 50 контролей, были проанализированы 116,204 ОНП; впоследствии были подтверждены эти результаты в двух других исследованиях, и согласованные с линкерными последовательностями локуса, полученными ранее в семейных исследованиях [62–65]. Данные, доказывающие успех ассоциированного исследования генома, были получены при выявлении генетического полиморфизма основной части субтипа открытоугольной глаукомы, так называемой эксфолиативной глаукомы [66] и желчекаменной болезни. Согласно этим данным, определение гаплотипов из двух не-синонимических вариантов или ОНП увеличивает риск развития заболевания более чем в 30 и 7 раз, соответственно [67]. К сожалению, эти случаи не являются репрезентативными для других многофакторных заболеваний, и вероятность соотношения 7 или 30 для одного гена не типичны, как правило, следует ожидать полигенетические заболевания. Тем не менее, вероятность соотношения между 1.0 и 2.0 прослеживается во многих недавно опубликованных работах по ассоциированным исследованиям генома (табл. 4), но возникает целый ряд вопросов, связанных с причинно-следственной связью, лежащей в основе этих выводов, а также относительно медицинского значения этих результатов.

Некоторые геномные анализы полигенных болезней, приведены в таблице 4 [59, 57, 70, 73, 75, 76]. Было проведено крупнейшее исследование, включающее 14000 пациентов, страдающих от семи болезней и 3000 человек общего контроля [75]. Запланированное исследование имело достаточную мощ-

ность для того, чтобы обнаружить ассоциации с низким коэффициентом отношения шансов, коэффициентом 1.5, и эти исследования обнаружили ряд ранее неизвестных и неожиданных генетических локусов восприимчивости. Наиболее интересным был факт, что некоторые из выявленных локусов восприимчивости являются общими для различных болезней, с указанием общей этиологии [70, 75–77]. Как показано в колонке 2 таблицы 4, наиболее важным приоритетом во многих геномных ассоциативных исследованиях было получение подтверждения сразу множества вопросов, насколько это возможно, видимо, чтобы избежать риска малой мощности исследований. Тем не менее, изучение методов разработки исследований, не менее важны, чем статистические возможности, в плане получения надежных и воспроизводимых данных [78,79].

Кроме того, были учтены некоторые общие вопросы, касающиеся таких типов анализов. Самое главное, разработана стратегия практических стандартов в этих исследованиях [80], которая, являлась уроком, извлеченным из полученных многочисленных данных за 20 лет исследований фармакогенетики и геномной ассоциации заболеваний. Способность к воспроизводимости является важным шагом, оправдывающим дальнейшие поисковые работы, но это не исключает некоторые систематические ошибки. Кроме того, также важны, как ложноположительный данные, так и ложнонегативные, и действительно, число генных вариантов не имеющих связи с различными заболеваниями (табл. 4), может быть довольно большим. Воспроизводимость исследований ген-ассоциированных болезней остается открытым, центральным вопросом. Причиной этого являются не только нерешенные вопросы многократного тестирования, но также и комплекс взаимодействий между

различными генами, а также между генами и факторами внешней среды (этническая принадлежность, сезон, место проведения и т. д.).

Важно, отметить, что ряд локусов были выявлены практически во всех исследованиях. Тем не менее, мы не будем рассматривать ассоциированные исследования генома как рецепт гарантированного успеха. В связи с известным феноменом публикационной предвзятости, мы не можем предположить, что все такие геномные исследования, в достаточной степени находятся в открытом доступе. Следует отметить, однако, что было одно отрицательное вспомогательное исследование, приведенное в таблице 4. Автор объяснял отсутствие значимых ассоциаций в исследовании тем, что исследования не были оптимальными для гипертонии, по-прежнему существуют недостатки тестирования вариантов и возможных мультифакториальных причин гипертонии, которые пока не могут быть обнаружены применяемыми подходами [68].

Как указано в таблице 4, многие отличия по конкретным заболеваниям, идентифицированные в ассоциативных исследованиях генома, были столь малы, что не имеют значения в лечении отдельных пациентов, но они могут дать новое представление об этих болезнях.

Исследование терапевтического эффекта лекарственных препаратов

Исследование болезней, ассоциированных с геномом, могут предоставить важные подсказки для дальнейших клинических фармакогенетических исследований, в которых мы захотим определить прогностические геномные маркеры ответа на терапию лекарственными препаратами или их побочные действия. Одна из проблем, возникающая во многих исследованиях лекарственного ответа это способность находить отличия между ответом на применение лекарственного препарата и различными формами естественного течения болезни. Это является особой проблемой при заболеваниях, с циклическим течением (обострение, ремиссия и т.д.).

Перспективы дальнейших исследований

Множество фактов накоплено после более чем 40 лет фармакогенетических и фармакогеномных исследований. Проведены многочисленные масштабные исследования генома в 2007 году и данные этих исследований будут оптимизированы для медицинского применения. Тем не менее фармакогенетические и геномные научные исследования базируются на едином принципе (рис. 4), и существует множество подходов для улучшения возможностей каждого из его этапов. С точки зрения клинической фармакологии, исследования должны начинаться с четко определенных и хорошо спланированных клинических исследований, и, должны заканчиваться усовершенствованием в лечении пациентов.



Рисунок 4. Основной принцип фармакогенетических и фармакогеномных исследований. Показанные здесь маршруты не могут быть единственными, но они должны показать, как различные подходы могут быть объединены для получения фармакогенетических знаний, являющимися ценными как для развития новой терапии, так и усовершенствования существующей.

Тем не менее, в процессе всего исследования должно применяться множество молекулярных и информационных наук. Наличие постоянной структуры фармакогенетических научных исследований с начала исследований (определения раковых CYP2D6-ассоциаций), и до новых ассоциированных исследований генома заключается в том, что генетические полиморфизмы по всей видимости, связаны с медицинскими фенотипами, но остается неясным, как именно это происходит. Поэтому существует потребность провести различие между теми ассоциациями, которые являются подлинными и ведущими к окончательным результатам, и те, в которых еще необходимо выяснить основные механизмы. Пока это требование не было выполнено.

Для таких целей хорошо подходят исследования фармакологии, но с успехом могут также применяться *ex vivo* исследования с использованием человеческих клеток. Например, было определено, что клеточные линии от генетически неродственных индивидуумов, из различных органов и тканей могут существенно помочь в функциональной проверке ОНП в клинико-генетических исследованиях фенотипических ассоциаций [81]. Лимфобластные и фибробластные клеточные линии из НарМар проекта, в которых уже генотипировали более 4000000 ОНП, в настоящее время в мире используются именно для таких исследований. В отличие от экспериментов с первичной клеткой, эти клетки позволяют проводить повторяющиеся измерения со всеми разными генотипами и в то же время в значительной степени улучшают возможность для межлабораторной проверки. Есть, конечно, ограничения с артефактами, которые могут возникать в связи с использованием бластных клеточных культур или с иммортализацией. Необходимо вести вне-

дрение других типов клеток. Экстракорпоральные подходы уже значительно изменили клиническую фармакологию. Например, взаимодействия лекарственных препаратов при их употреблении, не могут быть достаточно точно предсказаны в исследованиях лекарственного метаболизма *in vitro*. Аналогичные подходы разрабатываются в научных исследованиях фармакодинамики, относительно показаний и побочных эффектов лекарственных препаратов [82].

Что касается приоритетов в области научных исследований, определение генетических aberrаций на пути трансдукции сигнала могут стать самыми интересными новыми направлениями, при изучении многих типов рака. Тем не менее, до сих пор существует сравнительно мало данных о влиянии полиморфизмов на внутриклеточную трансдукцию сигнальных путей. Основной проблемой сегодня для прогресса всей медико-биологической науки становится введение профессиональной специализации врачей, способной интегрировать подходы геномики, транскриптомики, протеомики, эпигеномики и клинических потребностей [83].

Литература

- Kalow W, Meyer UA, Tyndale R (2005) Pharmacogenomics, 2nd edn. Taylor & Francis, Oxford.
- Ayesh R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR (1984) Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature* 312:169–170.
- Roots I, Drakoulis N, Ploch M, Heinemeyer G, Loddenkemper R, Minks T, Nitz M, Otte F, Koch M (1988) Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. *Klin Wochenschr* 66[Suppl 11]:87–97.
- Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR (1988) Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:7293–7297.
- Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie AK, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, Brockmoller J, Clapper ML, Daly A, Dolzan V, Ford J, Gaspari L, Haugen A, Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kihara M, Kremers P, Le Marchand L, London SJ, Nazar-Stewart V, Onon-Kihara M, Rannug A, Romkes M, Ryberg D, Seidegard J, Shields P, Strange RC, Stucker I, To-Figueras J, Brennan P, Taioli E (2002) Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 23:1343–1350.
- Spinola M, Meyer P, Kammerer S, Falvella FS, Boettger MB, Hoyal CR, Pignatiello C, Fischer R, Roth RB, Pastorino U, Haeussinger K, Nelson MR, Dierkesmann R, Dragani TA, Braun A (2006) Association of the PDCD5 locus with lung cancer risk and prognosis in smokers. *J Clin Oncol* 24:1672–1678.
- Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, Axelrod N, Huang J, Kirkness EF, Denisov G, Lin Y, Macdonald JR, Pang AW, Shago M, Stockwell TB, Tsiamouri A, Bafna V, Bansal V, Kravitz SA, Busam DA, Beeson KY, McIntosh TC, Remington KA, Abril JF, Gill J, Borman J, Rogers YH, Frazier ME, Scherer SW, Strausberg RL, Venter JC (2007) The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol* 5:e254.
- The International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature* 437:1299–320.
- Eckhardt F, Lewin J, Cortese R, Rakyan VK, Attwood J, Burger M, Burton J, Cox TV, Davies R, Down TA, Haefliger C, Horton R, Howe K, Jackson DK, Kunde J, Koenig C, Liddle J, Niblett D, Otto T, Pettett R, Seemann S, Thompson C, West T, Rogers J, Olek A, Berlin K, Beck S (2006) DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22. *Nat Genet* 38:1378–1385.
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shaperro MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonzalez JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME (2006) Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 444:444–454.
- Kaiser R, Konneker M, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghausen B, Roots I, Brockmoller J (2000) Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5:418–424.
- Tzvetkov MV, Meineke C, Oetjen E, Hirsch-Ernst K, Brockmoller J (2007) Tissue-specific alternative promoters of the serotonin receptor gene HTR3B in human brain and intestine. *Gene* 386:52–62.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, Gottesman MM (2007) A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 315:525–528.
- Conrad DF, Andrews TD, Carter NP, Hurles ME, Pritchard JK (2006) A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nat Genet* 38:75–81.
- Hinds DA, Kloek AP, Jen M, Chen X, Frazer KA (2006) Common deletions and SNPs are in linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Genet* 38:82–85.
- Khaja R, Zhang J, MacDonald JR, He Y, Joseph-George AM, Wei J, Rafiq MA, Qian C, Shago M, Pantano L, Aburatani H, Jones K, Redon R, Hurles M, Armengol L, Estivill X, Mural RJ, Lee C, Scherer SW, Feuk L (2006) Genome assembly comparison identifies structural variants in the human genome. *Nat Genet* 38:1413–1418.
- McCarroll SA, Hadnott TN, Perry GH, Sabeti PC, Zody MC, Barrett JC, Dallaire S, Gabriel SB, Lee C, Daly MJ, Altshuler DM (2006) Common deletion polymorphisms in the human genome. *Nat Genet* 38:86–92.
- Wong KK, deLeeuw RJ, Dosanjh NS, Kimm LR, Cheng Z, Horsman DE, MacAulay C, Ng RT, Brown CJ, Eichler EE, Lam WL (2007) A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome. *Am J Hum Genet* 80:91–104.
- Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE (2007) Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet* 8:639–646.
- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994) Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300:271–276.
- Schaeffeler E, Schwab M, Eichelbaum M, Zanger UM (2003) CYP2D6 genotyping strategy based on gene copy number determination by TaqMan real-time PCR. *Hum Mutat* 22:476–485.
- Sprenger R, Schlagenhauser R, Kerb R, Bruhn C, Brockmoller J, Roots I, Brinkmann U (2000) Characterization of the glutathione S-transferase GSTT1 deletion: discrimination of all genotypes by polymerase chain reaction indicates a trimodular genotype-phenotype correlation. *Pharmacogenetics* 10:557–565.
- Cheng Q, Yang W, Raimondi SC, Pui CH, Relling MV, Evans WE (2005) Karyotypic abnormalities create discordance of germline genotype and cancer cell phenotypes. *Nat Genet* 37:878–882.
- Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M, Welte K, Ludwig WD, Bartram CR, Zanger UM, Eichelbaum M, Schrappe M, Schwab M (2005) Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 293:1485–1489.
- Dolinoy DC (2007) Epigenetic gene regulation: early environmental exposures. *Pharmacogenomics* 8:5–10.
- Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G, McLeod HL (2000) Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* 10:217–223.
- van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, Meinsma R, Zoetekouw L, Waterham HR, Baas F, Richel DJ, van Gennip AH (2001) Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res* 7:1149–1153.

28. Ezzeldin HH, Lee AM, Mattison LK, Diasio RB (2005) Methylation of the DPYD promoter: an alternative mechanism for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in cancer patients. *Clin Cancer Res* 11:8699–8705.
29. Noguchi T, Tanimoto K, Shimokuni T, Ukon K, Tsujimoto H, Fukushima M, Noguchi T, Kawahara K, Hiyama K, Nishiyama M (2004) Aberrant methylation of DPYD promoter, DPYD expression, and cellular sensitivity to 5-fluorouracil in cancer cells. *Clin Cancer Res* 10:7100–7107.
30. Yu J, Shannon WD, Watson MA, McLeod HL (2005) Gene expression profiling of the irinotecan pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 11:2053–2062.
31. Zhang X, Soong R, Wang K, Li L, Davie JR, Guarcello V, Diasio RB (2007) Suppression of DPYD expression in RKO cells via DNA methylation in the regulatory region of the DPYD promoter: a potentially important epigenetic mechanism regulating DPYD expression. *Biochem Cell Biol* 85:337–346.
32. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG (2000) Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343:1350–1354.
33. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V (1993) The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 75:843–854.
34. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Iorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Iuliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, Sevignani C, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM (2005) A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 353:1793–1801.
35. Schier AF (2007) The maternal-zygotic transition: death and birth of RNAs. *Science* 316:406–407.
36. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS, Hatzigeorgiou AG, Antonarakis SE (2007) Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet* 81:405–413.
37. Dorsett Y, Tuschl T (2004) siRNAs: applications in functional genomics and potential as therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 3:318–329.
38. Feng X, Zhao P, He Y, Zuo Z (2006) Allele-specific silencing of Alzheimer's disease genes: the amyloid precursor protein genes with Swedish or London mutations. *Gene* 371:68–74.
39. Gonzalez-Alegre P, Bode N, Davidson BL, Paulson HL (2005) Silencing primary dystonia: lentiviral-mediated RNA interference therapy for DYT1 dystonia. *J Neurosci* 25:10502–10509.
40. Miller VM, Xia H, Marrs GL, Gouvion CM, Lee G, Davidson BL, Paulson HL (2003) Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7195–7200.
41. Xia X, Zhou H, Huang Y, Xu Z (2006) Allele-specific RNAi selectively silences mutant SOD1 and achieves significant therapeutic benefit in vivo. *Neurobiol Dis* 23:578–586.
42. Rodriguez-Lebron E, Paulson HL (2006) Allele-specific RNA interference for neurological disease. *Gene Ther* 13:576–581.
43. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, Vogel CL, Goldstein LJ, Somlo G, Gradishar WJ, Hudis CA, Jahanzeb M, Stark A, Wolff AC, Press MF, Winer EP, Paik S, Ljung BM (2006) HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 4[Suppl 3]:S1–S22.
44. Schnitt SJ (2006) Estrogen receptor testing of breast cancer in current clinical practice: what's the question? *J Clin Oncol* 24:1797–1799.
45. Lamy PJ, Nanni I, Fina F, Bibeau F, Romain S, Dussert C, Penault-Llorca F, Grenier J, Ouafik LH, Martin PM (2006) Reliability and discriminant validity of HER2 gene quantification and chromosome 17 aneusomy analysis by real-time PCR in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 21:20–29.
46. Savino M, Garrubba M, Parrella P, Baorda F, Copetti M, Murgo R, Zelante L, Carella M, Valori VM, Santini SA (2007) Development of real-time quantitative reverse transcription-PCR for Her2 detection in peripheral blood from patients with breast cancer. *Clin Chim Acta* 384:52–56.
47. Tse C, Brault D, Gligorov J, Antoine M, Neumann R, Lotz JP, Capeau J (2005) Evaluation of the quantitative analytical methods real-time PCR for HER-2 gene quantification and ELISA of serum HER-2 protein and comparison with fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for determining HER-2 status in breast cancer patients. *Clin Chem* 51:1093–1101.
48. Chu I, Arnaout A, Loiseau S, Sun J, Seth A, McMahon C, Chun K, Hennessy B, Mills GB, Nawaz Z, Slingerland JM (2007) Src promotes estrogen-dependent estrogen receptor alpha proteolysis in human breast cancer. *J Clin Invest* 117:2205–2215.
49. Cheok MH, Evans WE (2006) Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 6:117–129.
50. Joyce T, Pintzas A (2007) Microarray analysis to reveal genes involved in colon carcinogenesis. *Expert Opin Pharmacother* 8:895–900.
51. Miller LD, Liu ET (2007) Expression genomics in breast cancer research: microarrays at the crossroads of biology and medicine. *Breast Cancer Res* 9:206.
52. Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, Uhlen M, Nyren P (1996) Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem* 242:84–89.
53. Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bemben LA, Berka J, Braverman MS, Chen YJ, Chen Z, Dewell SB, Du L, Fierro JM, Gomes XV, Godwin BC, He W, Helgesen S, Ho CH, Irzyk GP, Jando SC, Alenquer ML, Jarvie TP, Jirage KB, Kim JB, Knight JR, Lanza JR, Leamon JH, Lefkowitz SM, Lei M, Li J, Lohman KL, Lu H, Makhijani VB, McDade KE, McKenna MP, Myers EW, Nickerson E, Nobile JR, Plant R, Puc BP, Ronan MT, Roth GT, Sarkis GJ, Simons JF, Simpson JW, Srinivasan M, Tartaro KR, Tomasz A, Vogt KA, Volkmer GA, Wang SH, Wang Y, Weiner MP, Yu P, Begley RF, Rothberg JM (2005) Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 437:376–380.
54. Daly AK, Brockmoller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez FJ, Huang JD, Idle JR, Ingelman-Sundberg M, Ishizaki T, Jacqz-Aigrain E, Meyer UA, Nebert DW, Steen VM, Wolf CR, Zanger UM (1996) Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 6:193–201.
55. The International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature* 437:1299–320.
56. Marchini J, Howie B, Myers S, McVean G, Donnelly P (2007) A new multipoint method for genome-wide association studies by imputation of genotypes. *Nat Genet* 39:906–913.
57. Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD (2005) The International HapMap Project Web site. *Genome Res* 15:1592–1593.
58. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21:263–265.
59. Warren LL, Hughes AR, Lai EH, Zaykin DV, Haneline SA, Bansal AT, Wooster AW, Spreen WR, Hernandez JE, Scott TR, Roses AD, Mosteller M (2007) Use of pairwise marker combination and recursive partitioning in a pharmacogenetic genome-wide scan. *Pharmacogenomics* 8:180–189.
60. Kulle B, Schirmer M, Toliat MR, Suk A, Becker C, Tzvetkov MV, Brockmoller J, Bickeboller H, Hasenfuss G, Nurnberg P, Wojnowski L (2005) Application of genomewide SNP arrays for detection of simulated susceptibility loci. *Hum Mutat* 25:557–565.
61. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J (2005) Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308:385–389.
62. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA (2005) Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 308:421–424.
63. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA (2005) Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 308:419–421.
64. Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, Ghasvand NM, Zarepari S, Branham KE, Reddick AC, Trager EH, Yoshida S, Bahling J, Filippova E, Elner S, Johnson MW, Vine AK, Sieving PA, Jacobson SG, Richards JE, Swaroop A (2004) Age-

- related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet* 74:482–494.
65. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA, Agarwal A, Haines JL, Pericak-Vance MA, Rosenfeld PJ, Paul TO, Eller AW, Morse LS, Dailey JP, Ferrell RE, Gorin MB (2004) Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet* 75:174–189.
 66. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Stefansson G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motalebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K (2007) Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 317:1397–1400.
 67. Buch S, Schafmayer C, Volzke H, Becker C, Franke A, von Eller-Eberstein H, Kluck C, Bassmann I, Brosch M, Lammert F, Miquel JF, Nervi F, Wittig M, Roskopf D, Timm B, Holl C, Seeger M, ElSharawy A, Lu T, Egberts J, Fandrich F, Folsch UR, Krawczak M, Schreiber S, Nurnberg P, Tepel J, Hampe J (2007) A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 39:995–999.
 68. the Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447:661–678.
 69. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Baker A, Palsson A, Masson G, Gudbjartsson DF, Magnusson KP, Andersen K, Levey AI, Backman VM, Matthiasdottir S, Jonsdottir T, Palsson S, Einarsdottir H, Gunnarsdottir S, Gylfason A, Vaccarino V, Hooper WC, Reilly MP, Granger CB, Austin H, Rader DJ, Shah SH, Quyyumi AA, Gulcher JR, Thorsteirsson G, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K (2007) A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 316:1491–1493.
 70. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdottir S, Blondal T, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdottir E, Helgason A, Sigurjonsdottir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K (2007) Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 448:353–357.
 71. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, Roix JJ, Kathiresan S, Hirschhorn JN, Daly MJ, Hughes TE, Groop L, Altshuler D, Almgren P, Florez JC, Meyer J, Ardlie K, Bengtsson Bostrom K, Isomaa B, Lettre G, Lindblad U, Lyon HN, Melander O, Newton-Cheh C, Nilsson P, Orho-Melander M, Rastam L, Speliotes EK, Taskinen MR, Tuomi T, Guiducci C, Berglund A, Carlson J, Gianniny L, Hackett R, Hall L, Holmkvist J, Laurila E, Sjogren M, Sterner M, Surti A, Svensson M, Svensson M, Tewhey R, Blumenstiel B, Parkin M, Defelice M, Barry R, Brodeur W, Camarata J, Chia N, Fava M, Gibbons J, Handsaker B, Healey C, Nguyen K, Gates C, Sougnez C, Gage D, Nizzari M, Gabriel SB, Chirn GW, Ma Q, Parikh H, Richardson D, Riche D, Purcell S (2007) Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 316:1331–1336.
 72. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, Liew A, Khalili H, Chandrasekaran A, Davies LR, Li W, Tan AK, Bonnard C, Ong RT, Thalamuthu A, Pettersson S, Liu C, Tian C, Chen WV, Carulli JP, Beckman EM, Altshuler D, Alfredsson L, Criswell LA, Amos CI, Seldin MF, Kastner DL, Klareskog L, Gregersen PK (2007) TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis—a genomewide study. *N Engl J Med* 357:1199–209.
 73. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R, Wareham N, Ahmed S, Healey CS, Bowman R, Meyer KB, Haiman CA, Kolonel LK, Henderson BE, Le Marchand L, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Odehrey F, Shen CY, Wu PE, Wang HC, Eccles D, Evans DG, Peto J, Fletcher O, Johnson N, Seal S, Stratton MR, Rahman N, Chenevix-Trench G, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelson CK, Garcia-Closas M, Brinton L, Chanock S, Lissowska J, Peplonska B, Nevanlinna H, Fagerholm R, Eerola H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Hall P, Wedren S, Liu J, Low YL, Bogdanova N, Schurmann P, Dork T, Tollenaar RA, Jacobi CE, Devilee P, Klijn JG, Sigurdson AJ, Doody MM, Alexander BH, Zhang J, Cox A, Brock IW, MacPherson G, Reed MW, Couch FJ, Goode EL, Olson JE, Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Uitterlinden A, Rivadeneira F, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Hopper JL, McCredie M, Southey M, Giles GG, Schroen C, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko YD, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Mannermaa A, Kosma VM, Kataja V, Hartikainen J, Day NE, Cox DR, Ponder BA (2007) Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 447:1087–1093.
 74. Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Kemp Z, Spain S, Penegar S, Chandler I, Gorman M, Wood W, Barclay E, Lubbe S, Martin L, Sellick G, Jaeger E, Hubner R, Wild R, Rowan A, Fielding S, Howarth K, Silver A, Atkin W, Muir K, Logan R, Kerr D, Johnstone E, Sieber O, Gray R, Thomas H, Peto J, Cazier JB, Houlston R (2007) A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat Genet* 39:984–988.
 75. Huang Y (2007) Pharmacogenetics/genomics of membrane transporters in cancer chemotherapy. *Cancer Metastasis Rev* 26:183–201.
 76. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AV, Lie KI, Kastelein JJ (1998) The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 338:86–93.
 77. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS, McCarthy MI, Hattersley AT (2007) Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 316:1336–1341.
 78. Brockmoller J, Cascorbi I, Henning S, Meisel C, Roots I (2000) Molecular genetics of cancer susceptibility. *Pharmacology* 61:212–227.
 79. Serretti A, Kato M, Kennedy JL (2007) Pharmacogenetic studies in depression: a proposal for methodologic guidelines. *Pharmacogenomics* J.
 80. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, Boerwinkle E, Hunter DJ, Thomas G, Hirschhorn JN, Abecasis G, Altshuler D, Bailey-Wilson JE, Brooks LD, Cardon LR, Daly M, Donnelly P, Fraumeni JF Jr, Freimer NB, Gerhard DS, Gunter C, Guttacher AE, Guyer MS, Harris EL, Hoh J, Hoover R, Kong CA, Merikangas KR, Morton CC, Palmer LJ, Phimister EG, Rice JP, Roberts J, Rotimi C, Tucker MA, Vogan KJ, Wacholder S, Wijsman EM, Winn DM, Collins FS (2007) Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* 447:655–660.
 81. Shukla SJ, Dolan ME (2005) Use of CEPH and non-CEPH lymphoblast cell lines in pharmacogenetic studies. *Pharmacogenomics* 6:303–310.
 82. Shah RR (2005) Drug-induced QT interval prolongation—regulatory guidance and perspectives on hERG channel studies. *Novartis Found Symp* 266:251–280 discussion 280–285.
 83. Merikangas KR, Risch N (2003) Genomic priorities and public health. *Science* 302:599–601.

Summary

THE EVOLUTION AND CURRENT CONDITION OF PHARMACOGENETIC RESEARCHES

I.P. Kaidashev, O.A. Shlykova, O.V. Izmaylova

Key words: pharmacogenetics, genes polymorphism, clinical pharmacology

Pharmacogenetics primarily deals with the therapeutic effects and adverse action consequences of medications, poisons and other chemical and environmental factors. However, shortly after the origination of pharmacogenetics, this area has extended: genetic polymorphisms have been thoroughly studied, not only with respect to these known effects, but also as factors in susceptibility to diseases in general. In many of these early studies the causes of the diseases were unknown. In parallel with the functional nature of the genes in pharmacogenetic studies, along with factors of metabolic enzymes, many other factors such as transport, DNA resumption, cell cycle regulation and signal transduction are considered. Total number of publications studying the relationship of polymorphisms with the risk of disease, are in large excess over those which study the polymorphisms in relation to the response to medications. These studies are analyzed and systematized in order to improve future strategies in pharmacogenetics and genomics research. The attention is focused upon the identification of genotypes which predispose to certain multifactorial and polygenic diseases.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 9.02.2011 р.

ДИСКУСІЇ

© Щербатих Л. Ю., Гольденберг Ю. М.
УДК [616.31+616.12]-002-08

БІОЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНЬОЮ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Щербатих Л. Ю., Гольденберг Ю. М.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В статье рассмотрены основные принципы биоэтики, которые определяют корректную модель поведения врач-пациент, приведены определения понятия "биоэтика". Также мы имели целью рассмотреть основные вопросы, которые изучает данная наука. Биоэтика представляет собой важную точку роста философского знания, формирование и развитие биоэтики связано с процессом трансформации традиционной этики вообще и медицинской этики в частности. Оно обусловлено, прежде всего, резко усиливается вниманием к правам человека (в медицине - это права пациента, испытанного и т. д.) и созданием новых медицинских технологий, которые порождают множество острых проблем, требующих юридического и морального регулирования. Формирование биоэтики обусловлено прежде всего теми грандиозными переменами, которые произошли в технологическом перевооружении современной медицины, кардинальными сдвигами в медикоклинической практике, которые нашли свое выражение в успехах генной инженерии, трансплантации органов, биотехнологии, поддержании жизни пациента. Все эти процессы невиданным образом обострили моральные проблемы, встающие перед врачом, перед родственниками больных, перед медицинским персоналом. Биоэтика дает интеллектуальное обоснование и социальное оформление публичного процесса, в котором производятся социально признанные границы человеческого существования. Вопрос о том, что значит быть человеком, неслучайно является одним из центральных в научных исследованиях.

Ключевые слова: биоэтика, внутренние болезни, стоматология

Біоетика - молода наука. Вона почала формуватися в 70-х роках ХХ сторіччя. (термін запропонував V.R. Potter, 1969). Предметом біоетики є моральне ставлення до всього живого. Очевидно, що для людини, чиє ставлення, власне, і мається на увазі, серед усього живого найціннішим є він сам. Отже, ставлення до людини як живої істоти є пріоритетною цінністю біоетики. Це, власне, і пояснює причини її виникнення як науки саме в останній третині ХХ століття. У цей час вже чітко відчуються зміни, які відбуваються з людиною. Їй докучають проблеми з екологією, з'являються нові хвороби, а давно відомі починають протікати атипово, змінюється характер їжі, а нові засоби інформації, зв'язку, пересування, вимагають від людини якостей, які не були розвинені в ньому попередньою еволюцією(1). Мимоволі виникає відчуття загрози, що нависла над життям. Спроби визначити характер цієї загрози першими зробили екологи. Наприкінці ХХ століття аларміські настрої виникли з приводу новітніх біотехнологій. Було висловлено думку, що людство переживає антропологічну кризу.

Імануїл Кант, який вперше обґрунтував науковий статус етики, поділяв всі судження людського розуму на судження про суще і судження про належне. Медична наука виражає себе в судженнях про суще, біоетика - в судженнях про належне. У зв'язку з цим можна визначити вищу мету медичної науки як отримання істинних знань про здоров'я і хвороби, про життя і

смерті. Вища мета медичної практики - діяльність у відповідності з цими знаннями щодо збереження здоров'я і життя окремих індивідів. Взагалі, якщо зайняти позицію розумного песимізму, кожне нове досягнення людства можна розглядати як загрозу його існуванню. Якщо ж виходити з оптимістичних стандартів, то, навпаки, кожен новий етап розвитку повинен приносити благо. Зкорелювати ці крайнощі і знайти "золоту середину" і покликана біоетика.

Пропонуючи шкалу оцінок "добро - зло" в сучасній модифікації, біоетика прагне регулювати відношення до життя і визначити його місце в системі всіх інших людських відносин - економічних, політичних, виробничих, інтелектуальних і т.і. Тому застосування її принципів до конкретної області діяльності не тільки регламентує саму цю діяльність, але і дозволяє запропонувати її надбання для інших областей людського буття. Вища мета біоетики - вирішувати протиріччя інтересів індивіда і людського співтовариства, що виникають в ході прогресу медичної науки і змін у медичній практиці.

У 1994 році ВООЗ прийняла дуже важливий документ: «Глобальний порядок денний для біоетики». Він складається з наступних постулатів:

1. Кожна людина, що проживає на Землі, має право на адекватну медичну допомогу;
2. Справедливість - важливий принцип для політики охорони здоров'я;

3. Громадяни мають право брати участь у розробці політики охорони здоров'я.

У медицині конкурують дві основні ідеї:

1. Ідея ринкової справедливості.

2. Ідея рівного доступу до певного мінімуму медичних благ.

Найбільш прийнятною концепцією є концепція американського вченого Ролза: у будь-якому суспільстві справедливість може бути досягнута послідовним дотриманням трьох принципів:

1. Принцип рівної свободи кожної особистості.

2. Принцип рівних можливостей.

3. Принцип згладжування відмінностей.

Перші два принципи призводять до нерівності, а третій сприяє згладжуванню цих різких відмінностей.

У біоетиці розглядаються такі поняття, як рівні справедливості.

Існують такі рівні справедливості:

Макрорівень.

Він визначається за часткою національного багатства, яку держава витрачає на охорону здоров'я. У Росії – це близько 3%, в Європі - 8-9%, в США - 13%. В Україні в 2009 році відсоток валового внутрішнього продукту, що був виділений на медицину, склав 2,9%, а в 2010 планується 3,64%, що є абсолютно недостатнім(5).

Визначається розподілом медичних благ по регіонах країни.

Рівень діяльності конкретної клініки і конкретного лікаря.

Принципи справедливості:

а) за ступенем необхідності;

б) за черговістю;

4. Принцип поваги автономії пацієнта.

Всі основні питання своєї медичної долі пацієнт має право вирішувати сам. Лікар повинен поважати його вибір. Але хворий не може бути автономний з усіх питань. У новій біоетичній моделі від затвердження цього (рішення пацієнта завжди гірше вибору лікаря) відмовилися.

Сьогодні принцип автономії обмежується щодо таких осіб, як недієздатні (діти, підлітки), осіб, що знаходяться в наркотичному стані або без свідомості. Автономія пацієнта не означає, що тепер він керує лікарем. Лікар має право відмовитися від тих уявлень, які не вкладаються у його поняття справедливості.

Правила біоетики:

I. Правило конфіденційності: це нерозголошення інформації стороннім, колегам лікаря, не зайнятим лікуванням пацієнта, родичам (за бажанням пацієнта). Якщо лікарська таємниця порушена, то винний несе покарання. За законом, лікар може порушити правила виключно у таких випадках:

1. При загрозі інфекційних захворювань, масових отруєнь, уражень;

2. За юридичною мотивацією (за вимогою слідства, за вироком суду);

3. З метою інформування батьків та опікунів неповнолітніх;

4. При підозрі про злочин.

Але статті про неінформування в кодексі немає. Лікар сам приймає рішення про доношення або про відмову від нього.

II. Правило правдивості.

Це право пацієнта на отримання правдивої інформації. За законом лікар зобов'язаний надати цю інформацію в делікатній формі. Моральна відповідальність лікаря проявляється саме в делікатності форми подачі інформації(2). Абсолютно помилково повідом-

ляти зайві подробиці. Помилковою є ситуація, коли лікар ділиться своїми побоюваннями, прогнозами.

III. Правило інформованої згоди, яке регулює обов'язкову згоду пацієнта на всі діагностичні, терапевтичні, хірургічні дії, пов'язані з будь-яким ризиком для нього.

Інформованість включає в себе розкриття лікарем значення і сенсу дії, його необхідності, очікуваних результатів, можливих наслідків, ступеня ризику для здоров'я, наслідків у разі відмови від операції, можливих альтернативних варіантів лікування.

Моделі взаємини лікаря і пацієнта:

Існує 4 моделі лікування в залежності від провідного морального принципу:

1. Модель Гіппократа - не нашкодь.

2. Модель Парацельса - роби благо.

3. Деонтологічна модель - виконуй свій обов'язок.

4. Біоетична модель - повага автономії пацієнта.

Конкретні відносини лікаря і пацієнта підлягають типізації в залежності від характеру морально-психологічних відносин. Найбільш відома типізація Р. Віча (2 групи):

1. Патерналістські моделі (відношення до пацієнта як до «сина»). Варіантом є сакральна (священна) модель - відносини, де пацієнт дивиться на лікаря як на бога.

2. Непатерналістські моделі:

а) технократична (інструментальна): морально-психологічні стосунки зведені до мінімуму. Вона припустима при відвідуванні вузького фахівця;

б) колегіальна: пацієнт і лікар майже як колеги обговорюють питання пацієнта;

в) контрактна: провідна модель для платної медицини; передбачає чітке дотримання контракту обома сторонами вкладеного контракту.

Багатомірні вимоги практичної медицини і біології, з одного боку, і соціально-гуманістичні очікування суспільства, з іншого, призвели до необхідності розробки універсальних етичних принципів - фундаментальних понять біомедичної етики, на базі яких виробляються конкретні моральні норми поведінки лікаря і медика-дослідника і які можуть бути покладені в основу складної системи забезпечення здоров'я народонаселення. Слід зазначити, що міжнародна громадськість і науково-медичне співтовариство веде постійну роботу в цьому напрямку(1). Досить нагадати етичні принципи біомедичних досліджень Нюрнберзького кодексу (1947), Гельсінської декларації (1964), Конвенції Ради Європи "Про права людини в біомедицині" (1996) і ін. Гельсінська декларація включає до числа основних такі принципи біоетики, як принцип автономії особистості, поінформованої згоди та конфіденційності. У медичному науковому співтоваристві також розробляються і обговорюються принципи біоетики, які можна було б визнати універсальними. Визнаються, насамперед, повага автономії особистості (її права на самовизначення) і прагнення до забезпечення блага пацієнта, що базуються на фундаментальних демократичних цінностях, якими виступають, зокрема, солідарність, співучасть, співчуття, ідея комунікалістських інтересів (Б. Дженнінгс)(8). "Класичні" принципи біоетики, запропоновані Т. Бічампом і Дж. Чілдресом - так звані "Джорджтаунські мантри" (за назвою університету в США, в якому працюють автори) також містять у собі: повагу автономії особистості, справедливості, неспричинення зла, орієнтацію на благо (роби добро). Основні етичні принципи європейської біоетики та біоправа, розроблені в рамках дослідницького проекту Європейської Комісії, - "принципи Кемпа"

(за ім'ям П. Кемпа - координатора та автора концептуальних ідей) - в якості основних включають в себе автономію особистості, людську гідність, цілісність і вразливість людини.

Очевидно, що принцип автономії особистості визнається всіма авторами без винятку і ставиться ними на перше місце. Що стосується інших принципів, то вони виступають у різному наборі та іноді несуть в собі різний зміст, що відображає специфіку регіональних підходів до прав людини, національних традицій і цінностей.

Автономія особистості - принцип біомедичної етики, заснований на єдності прав лікаря і пацієнта, що передбачає їх взаємний діалог, у якому право вибору і відповідальність не зосереджуються цілком у руках лікаря, а розподіляються між ним і пацієнтом. Згідно з цим принципом прийняття надійного в етичному відношенні медичного рішення засноване на взаємній повазі лікаря і хворого і їх активній спільній участі у цьому процесі, що вимагає компетентності, інформованості пацієнта та добровільності прийняття рішення. Складні медичні втручання проводяться за письмової згоди пацієнта, ознайомленого з їхньою метою і можливими результатами. Етичною підставою принципу автономії особистості виступає визнання її незалежності і права на самовизначення. Таким чином, повага автономії відноситься насамперед до особистості, що володіє можливістю і правом розпоряджатися своїм життям і здоров'ям, аж до свідомої відмови від лікування, навіть якщо це рішення буде коштувати їй життя(4). Принцип автономії особистості тісно пов'язаний з іншим провідним принципом біоетики - інформованою згодою.

Інформована згода - принцип біомедичної етики, що вимагає дотримання права пацієнта знати всю правду про стан свого здоров'я, про існуючі способи лікування його захворювання і ризик, пов'язаний з кожним з них. В автономній моделі взаємовідносин цей принцип - не жест доброї волі чи бажання лікаря, це його обов'язок. Інформована згода - це комунікативний діалог лікаря і пацієнта, який передбачає дотримання ряду етичних і процесуальних норм: урахування психічного стану, рівня культури, національних та релігійних особливостей пацієнта, тактовність лікаря або дослідника, його моральні якості, здатність забезпечити розуміння інформації пацієнтом. Правильне інформування про стан здоров'я та його прогноз дає пацієнтові можливість самостійно та гідно розпорядитися своїм правом на життя, забезпечуючи йому свободу добровільного вибору.

Добровільність - ще один принцип біомедичної етики, пов'язаний з автономією пацієнта. Це повага свободи волевиявлення особистості, яка передбачає самостійне прийняття рішення або згода на медичні маніпуляції або дослідження за умови інформованості та відсутності зовнішнього примусу - не тільки фізичного або морального тиску, але і залежності різного роду. У свою чергу добровільність і відсутність залежності призводять до вимоги і очікування конфіденційності.

Конфіденційність - принцип біомедичної етики, що виявляється у взаємній довірі між лікарем і пацієнтом. Порушення конфіденційності погіршує взаємовідносини пацієнта і лікаря і ускладнює виконання останніми своїх обов'язків. Конфіденційність передбачає суворе дотримання лікарської таємниці, надійне зберігання лікарем інформації, отриманої від пацієнта, анонімність проведених досліджень, мінімізацію втручання в особисте життя пацієнта, ретельне зберігання конфі-

денційних даних і обмеження доступу до них не тільки за життя, але і після смерті пацієнта(4).

Розглянуті нами принципи - автономії особистості, інформованої згоди, конфіденційності, добровільності - це принципи одного - "суб'єкт - суб'єктного" порядку, передбачають рівність і незалежність партнерів, активну роль пацієнта і його право на самовизначення в процесі лікування або обстеження. Але в міру розвитку медицини і залучення в біомедичні дослідження та маніпуляції все більшого числа людей, особливу роль починають відігравати принципи, умовно кажучи, "пасивного" порядку, які передбачають турботу суспільства і медиків - лікарів і дослідників щодо дотримання етичних вимог по відношенню до пацієнтів, які потрапляють в залежність від них.

Зовсім особливе місце в цьому ряду займає категорія гідності. В широкому етичному контексті це, перш за все, об'єктивна самоцінність, якою володіє кожна людина за правом свого народження, саме тому, що він людина. Тому всі люди і пацієнти в тому числі, незалежно від їх соціального статусу, психічного і фізичного стану та поведінки мають рівні права на визнання і повагу власної гідності. Таким чином, в біомедичній практиці цей принцип охоплює більш широке коло ситуацій, ніж принцип автономності, який передбачає усвідомлену дієздатність і самостійність особистості. Повага ж людської гідності пов'язано не тільки з наявністю почуття і свідомості своєї гідності, які проявляються у внутрішній впевненості особистості у власній цінності, в опорі спробам зазіхнути на свою індивідуальність і незалежність, в самоповазі (їх може і не бути). Принцип поваги гідності відноситься і до таких ситуацій, коли людина не в змозі висловити свою волю, коли в силу свого фізичного або психічного розладу вона абсолютно не здатна до автономних дій, коли доводиться говорити навіть не про людську особистість, а про людську істоту. Мова йде про такі ситуації, як вегетативне існування, важкі форми геріатричного стану, експерименти з ембріоном людини та ін.

Окрему роль у системі біоетичних принципів грають у зв'язку з цим принципи цілісності та уразливості, висунуті європейськими біоетиками. Ці принципи безпосередньо пов'язані з повагою гідності особистості і зачіпають як фізичну, так і психічну сторони життєдіяльності індивіда.

Цілісність - це те, що забезпечує тотожність особистості самій собі, її самоідентифікацію, і тому не повинно піддаватися маніпуляціям або руйнуванню. Вона пов'язана з "життєвою історією" індивіда, яка створюється пам'яттю про найбільш важливі події власного життя та інтерпретацією життєвого досвіду. Іншими словами, цілісність особистості - це її унікальність, індивідуальність і неповторність. На жаль, хоча деякі медичні втручання мають благу мету відновити здоров'я людини, поліпшити його стан, вони часто бувають пов'язані з порушенням цілісності. Необхідність захищати психофізичну цілісність людини, мінімізувати її порушення, вимагають сьогодні розробки етичних і правових норм, що відносяться, зокрема, до генетичних маніпуляцій та втручанням в генетичну структуру індивіда, до проблеми використання частин людського тіла - органів і тканин і т.і.

Уразливість як принцип біоетики слід розуміти у двох сенсах: по-перше, як характеристику будь-якого живого створіння (не обов'язково людського), кожного окремого життя, за своєю природою кінцевого і крихкого. У цьому сенсі вразливість як загальна характеристика життя може мати більш широке, ніж біоетич-

не, значення: вона може стати сполучною ланкою між соціально та морально відчуженими в суспільстві людьми, поєднавши їх в пошуках подолання власної вразливості. Певною мірою весь прогрес у галузі медицини та біології може розглядатися як боротьба з людською вразливістю, викликана прагненням мінімізувати або "відсунути" її. При цьому вразливість - у тому числі смертність і кінцевість існування - оптимістично розцінюється як якась обставина, яка може і має бути подоланою. Правда, тут є небезпека позбавити людину досвіду болю і страждань, які дуже значимі в нашому сприйнятті дійсності. Друге розуміння вразливості - в більш вузькому сенсі - відноситься до окремих людських груп і популяцій (бідних, малограмотних, дітей, інвалідів тощо). Тут цей принцип лежить в основі особливої турботи, відповідальності, емпатії по відношенню до іншого, більш слабкого і залежного і вимагає для своєї реалізації дотримання ще одного принципу біоетики - принципу справедливості.

Справедливість - в рамках гуманістичної біоетичної парадигми принцип, що передбачає реалізацію соціальної програми, відповідно до якої забезпечується рівний доступ усіх верств і груп населення до суспільних благ, у тому числі отримання біомедичних послуг, доступність фармакологічних засобів, необхідних для підтримки здоров'я, захист при проведенні біомедичних досліджень найбільш вразливих верств населення. Згідно з принципом справедливості користь для пацієнта завжди повинна перевищувати науковий або громадський інтерес.

Таким чином, зведення воєдино і порівняння американської та західноєвропейської моделей біоетичних принципів демонструє передусім їх концептуальну єдність і, отже, "працездатність" у будь-яких умовах. З іншого боку, простежується і певна різниця. Американська модель орієнтована, в основному, на взаємодію лікаря і пацієнта, у той час як європейська носить більш "соціологізований" характер: автори вважають, що фундаментальні біоетичні принципи повинні розглядатися як норми захисту особи в державі, що вимагає більш широкого соціального контексту справедливості, відповідальності і солідарності.

Разом з тим, розглянуті вище основоположні принципи біоетики не вичерпують собою методологічну базу моральної регуляції у біомедицині. До її базисних підстав відносяться також вищі моральні цінності, що виступають формою прояву і доповнення біоетичних принципів. Серед них найважливішими є Добро і Зло, Страждання і Співчуття, Свобода і Відповідальність, Обов'язок і Совість, Честь і Гідність. Біоетика потрібна і може існувати тільки в плюралістичних суспільствах, там, де людина може вибирати - лікаря, ліки, спосіб лікування, умови поліклініки або стаціонару, методи реабілітації тощо. Біоетика необхідна не тільки тому, що пацієнти стали розумнішими і більш поінформованими, не тільки тому, що існують різні стандарти і форми медичної допомоги, не тільки тому, що ринок ліків розрісся до розмірів такого собі монстра, готового жерти будь-якого, хто прийняв рішення лікуватися. Головним чином біоетика необхідна як соціальна мембрана, через яку проникають в медичну практику тільки ті досягнення медичної науки, які можуть принести реальну користь і затримується все те, що, швидше за все, принесе шкоду. Відповідно, принципи і норми біоетики орієнтовані саме на ці її функції. Таке формулювання принципів і норм біоетики свідчить про зміну соціального статусу медицини. Медицина перестала бути корпоративною сферою діяльності, традиційні принципи відокремлення - специфіч-

на інформація, якою володіють тільки спеціально навчені люди - лікарі, специфічна мова, якою вони говорять, ексклюзивне право приймати рішення з питань здоров'я і т.і., все це відходить у минуле. Медицина вже не може розвиватися поза взаємодії з різними галузями діяльності і науки - економікою, біологією, хімією, естетикою, юриспруденцією, агрокультурою, політикою. Невластива медицині відкритість породжує певні незручності для тих, хто спочатку звик до корпоративності і патерналізму. І тут біоетика також необхідна, оскільки намічає розмежування повноважень між медичними працівниками та іншими соціальними групами, що мають відношення до охорони громадського здоров'я, особливо важлива її роль у вирішенні конфліктів між науковою і ненауковою медициною.

У найпоширеніших в клінічній медицині терапевтичних відділеннях, як правило, перебувають хворі самого різного профілю з захворюваннями серцево - судинної системи, шлунково-кишкового тракту, органів дихання, нирок і ін. Нерідко їхні хворобливі стани вимагають тривалого лікування.

Тривалий відрив від сім'ї і звичної професійної діяльності, а також тривога за стан свого здоров'я викликають у них комплекс різних психогенних реакцій. У результаті психогенії ускладнюється перебіг основного соматичного захворювання, що в свою чергу погіршує психічний стан хворих. Крім того, у терапевтичних відділеннях на обстеженні та лікуванні перебувають хворі зі скаргами на порушення діяльності внутрішніх органів, нерідко навіть не підозрюючи того, що це соматичні порушення психогенного характеру. У клініці внутрішніх хвороб постійно доводиться мати справу з соматогенними і психогенними порушеннями. У тих і інших випадках хворі висловлюють велике число різних скарг і дуже насторожено ставляться до свого стану. Соматогенно обумовлені психічні порушення частіше виникають у тривожно-недовірливих хворих з іпохондричною фіксацією на своєму стані. У їх скаргах, крім обумовлених основним захворюванням, багато невротоподібних: на слабкість, млявість, швидку стомлюваність, головний біль, порушення режиму сну, страх за свій стан, надмірну пітливість, серцебиття та ін. У таких хворих відзначаються різні афективні порушення в вигляді періодично виникаючої тривоги і туги різного ступеня вираженості. Такі порушення часто доводиться спостерігати у хворих з гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця та інших. Невротоподібна симптоматика нерідко маскує клініку основного захворювання. В результаті хворі звертаються до фахівців різного профілю, однак полегшення від призначеного лікування наступає не завжди, що загострює їх невротичну і іпохондричну налятованість.

Окремі питання виникають при необхідності надання стоматологічної допомоги таким хворим. Слід взяти до відома, що стоматологічна теорія і практика особливо чутливі до сприйняття норм і принципів біоетики, оскільки мають справу з усіма категоріями населення і тісно пов'язані з усіма іншими областями медицини. Не буде помилкою сказати, що якість життя людини в першу чергу залежить від стану його зубів і порожнини рота, від естетичності або неестетичності його обличчя, від дикції і посмішки. У цьому аспекті значне місце приділяється можливості виникнення конфліктних ситуацій між медичним персоналом і пацієнтом. Передумов для розвитку важких ситуацій у медицині багато, і якщо їх не попереджати, то вони реалізуються в конфлікти. За матеріалами справ у випадках незадоволеності медичною допомогою

мимоволі доводиться звертати увагу на труднощі взаємодії між лікарем і хворим, які раніше описані психологами і які необхідно враховувати на всіх етапах оцінки якості медичної допомоги: спотворення сприйняття, розуміння та оцінки інформації; конкуруюча взаємодія аж до конфронтації. У конфліктології визначені фактори, що впливають на спотворення інформації в конфлікті. З них для медицини найбільш актуальні: стрес; брак інформації про опонента, що заповнюється зазвичай домислами негативного характеру; чим вище рівень мотивів конфлікту (життя, здоров'я), тим вище ступінь спотворення інформації, обмеженість кругозору конфліктуючих сторін; стан алкогольного або наркотичного сп'яніння. Умовами втрати і спотворення інформації є обмежений словниковий запас опонентів і брак часу для спілкування, що не є рідкістю при комунікації в сфері медицини. "Важка ситуація" в крайньому вираженні реалізується в конфлікті, ознаки якого, за нашими матеріалами, виражалися в наступному. Спроби обмеження дій опонента: наростання негативізму хворого стикається з ігноруванням його думки лікарем.

Таким чином, можна стверджувати, що лікування хворих із поєднаною стоматологічною та соматичною патологією є складною медичною і біоетичною проблемою і потребує подальшого опрацювання з метою недопущення формувань неврозо — психотичних со-

матогенно обумовлених ускладнень, так і конфліктів, які відволікають як хворих так і персонал медичних закладів від виконання своїх безпосередніх обов'язків і погіршують результати лікування.

Література

1. Анцупов А.Я., Малышев А.А. Введение в конфликтологию. Ужгород: МАУП, 1995. 101 с.
2. Бандурка А.М., Друзь В.А. Конфликтология. Харьков: Ун-т ВД Украины, 1997. 335 с. 3.
3. Скотт Дж.Г. Конфликты, пути их преодоления. Киев: Внешторгиздат, 1991. 191 с. 4.
4. Фишер Р., Юри У. Путь к согласию, или переговоры без поражения. М.: Наука, 1990. 158 с. 5. Bruce C.V.
5. Basic ethical principles in european bioethics and biolaw. J.D.Reindtorff and P. Kemp (Editors). Vol. I. Autonomy, dignity, integrity and vulnerability, 428 p. Vol. II. Partners' research, 372 p. Barselona, 2000. Рецензируется Б.Г. Юдиным // Вopr. филос., 2003, №5.
6. Dukes M.N.G., Swartz B. Responcibility for drug-induced injury: A ref. book for lawyers, the Health professions and manufactures. Amsterdam. 1988, C. XII. 431 p.
7. Reid W.K. The role of the Health Service ombudsman. Health Bulletin. 1995. Vol. 53, № 6. p. 349–352.
8. From the Health care. Financiug Administration. //JAMA. 1995. Vol. 273. № 10. p. 766–771.
9. World Congress on Medical Law, 9th. Gent (Belgium), 1991. Vol. 1. 958 p.

Summary

BIOETHICAL APPROACHES TO DENTAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT SOMATIC PATHOLOGY.

L.Yu. Shcherbatych, Yu.M. Goldenberg

Key words: bioethics, internal diseases, dentistry

The article describes the main principles of bioethics which determine the correct doctor-patient behavioral pattern. The definitions of the concept "bioethics" have also been provided. The aim of the research was to consider the key issues which are in the focus of this science. Bioethics is an important point of increase in philosophical knowledge, the formation and development of bioethics is related to the transformation of the traditional ethics in general and medical ethics in particular. It is caused, first of all, by sharp increase of attention to human rights (in medicine these are the rights of patients, of tested persons, etc.) and by creation of new medical technologies which generate a lot of acute problems, requiring legal and moral regulation. Formation of bioethics is determined by the enormous changes that have taken place in the technological re-equipment of modern medicine, the fundamental shifts in the medical and clinical practice which found their expression in the success of genetic engineering, organ transplantation, biotechnology, support of animated existence. All of these processes have unprecedentedly aggravated the moral problems faced by the doctor to the relatives of the patients and medical personnel. Bioethics provides the intellectual basis and the social shaping of public process in which the limits of human existence are socially recognized. It is no coincidence that the question as to what it means to be a human is one of the central issues of the research.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 22.01.2011 р.

ВЕЛИКА УТРАТА

(пам'яті Ніни Антонівни Мартиненко)



У вічність пішла надзвичайно талановита чудова людина, безмежно віддана улюбленій справі, головний науковий співробітник Інституту свинарства ім. О.В. Квасницького НААН, доктор біологічних наук, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Ніна Антонівна Мартиненко.

Тернистим, але сповна цікавим і славним був її життєвий і творчий шлях.

Народилася Н.А. Мартиненко 23 липня 1926 р. у м. Полтаві в родині робітника. У 1951 р. закінчила біологічний факультет Харківського державного університету. У цьому ж році поступила в аспірантуру і одночасно працювала в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР (м. Київ). Педагогічного досвіду Ніна Антонівна набула в 1957-1961 роках як старший викладач Мелітопольського державного педагогічного інституту. З 1963 по 1967 рік вона працювала старшим науковим співробітником Центральної дослідної станції штучного осіменіння сільськогосподарських тварин (м. Бровари Київської області), а з 1967 р. - у Полтавському науково-дослідному інституті свинарства (нині Інститут свинарства ім. О.В. Квасницького НААН України), де й працювала до останніх своїх днів на посаді головного наукового співробітника.

Кандидатську дисертацію „Функциональная асимметрия и моторная функция матки свиньи вне периода беременности» успішно захистила на об'єднаній раді відділу біологічних наук АН УРСР (м. Київ) у 1960 р., а до-

кторською стала монографія з питань запобігання ембріональної смертності сільськогосподарських тварин, яку вона захистила в 1971 р. на об'єднаній раді Львівського зооветеринарного інституту. У тому ж році вона одержала звання старшого наукового співробітника.

Ніна Антонівна Мартиненко була не просто дружиною видатного вітчизняного фізіолога академіка О.В. Квасницького, а й сумлінною ученицею, найближчою помічницею та вірним продовжувачем його ідей. Вона розробила теоретичне обґрунтування причин і заходів профілактики ембріональної смертності сільськогосподарських тварин, а також теоретично обґрунтувала метод полібаричної стимуляції багатопліддя і великоплідності свиноматок у результаті стійкого посилення матково-плацентарного кровообігу.

В активі пріоритетних наукових розробок Ніни Антонівни - полтавська технологія хірургічної трансплантації ембріонів свині, придатна для застосування у генно-інженерних роботах, створення принципово нового - осциляторного - способу культури ембріонів *in vitro*, який підвищив вихід бластоцист з 1-клітинних ембріонів у 3,6 рази (1986 - 1995 роки).

Не менш важливим для галузевої науки і практики є розроблений спосіб нехірургічної (транскервікальної) трансплантації ембріонів свині (Патент України 28926 А), який не потребує анестезії і фіксації реципієнта і може застосовуватись безпосередньо у виробничих умовах. Цим безкровним способом у 1996 р. уперше в СНД одержано поросят-трансплантантів.

В останні роки Ніна Антонівна разом зі своїми учнями успішно працювала над вирішенням складних завдань з одержання приплоду свиней на основі ембріопродукції *in vitro* та заснувала наукову школу з проблем репродукції тварин.

Новизна наукових розробок Ніни Антонівни підтверджена 11 патентами. Вона - автор близько 150 наукових публікацій, серед яких 15 оригінальних методів досліджень з питань фізіології, цитології і гістології в аспекті стимуляції репродуктивної функції тварин. У числі цих фундаментальних робіт слід назвати перш за все монографії: „Двійні у корів" (1965 р.) та „Ембріональна смертність сільськогосподарських тварин та її попередження" (1971 р.).

Світла пам'ять про Ніну Антонівну назавжди залишиться в серцях її колег, учнів та наукової спільноти. Її наукова спадщина в галузі біологічної науки безумовно слугуватиме зразком для наступних поколінь науковців.

Редакція журналу.

Information for authors

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at www.icmje.org.

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following *Conflict of Interest Statement Form* (www.umsa.edu.ua/journal1red.html). The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the *Standard Statement of Informed Consent Form* (www.umsa.edu.ua/journal1red.html). The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in *The Medical and Ecological Problems*. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See *Statement of Human and Animal Rights* – www.umsa.edu.ua/journal1red.html).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.

Інформація для авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на www.icmje.org.

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику (www.umsa.edu.ua/journal1red.html) та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду (www.umsa.edu.ua/journal1red.html). До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноновживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях СІ, однак допустимими є й інші загальноновживані позначення та одиниці вимірювання (l, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набутих тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. Інформацію про Права Людини і Тварини – www.umsa.edu.ua/journal1red.html).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.