

Проблеми екології та медицини

Том 13 №3-4 2009

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

СТАТТІ



КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

THE ALLERGEN-SPECIFIC IGE REACTIVITY PATTERN OF UKRAINIAN ALLERGIC PATIENTS Igor P Kaidashev, Nelya Kutsenko	3
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА РЕФРАКЦІЙНІ РЕЗУЛЬТАТИ ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ КАТАРАКТИ З ІМПЛАНТАЦІЄЮ ІОЛ, УСКЛАДНЕНОЇ ОСЬОВОЮ МІОПІЄЮ Бушуєва О.В., Гудзь А.С.	7
ФНП- А , ЛЕПТИНЕМІЯ, ВУГЛЕВОДНИЙ ТА ЛІПІДНИЙ ОБМІНИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ Гопцій О.В.	10
ОСОБЛИВОСТІ В ПРОЯВІ ФЕНОТИПІВ АНТИГЕНІВ ГІСТОСУМІСНОСТІ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ ПРОСТИЙ ГЕРПЕС Деркач М.І.	16
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА Жуков В.И., Перепада С.В., Винник Ю.А., Моисеенко А.С., Зайцева О.В.	20
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЕ И.П. Кайдашеев, Л.А. Куценко, И.Л. Солохина	23
МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І СТАН СИСТЕМИ ГЕНЕРАЦІЇ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ Потабенко С.В., Горбач Т.В.	30

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

**Перепада С.В., Винник Ю.А., Жуков В.И., Перепада О.В.,
Зайцева О.В., Моисеенко А.С. 33**

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ЗУБНЫМИ
ПРОТЕЗАМИ ИЗ ТИТАНА

Суржанский С.К., Воскресенская О.Ю., Ахмедов Х.К. 35

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО- СУДИННОЇ
СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З НЕУСКЛАДНЕНИМ ТА УСКЛАДНЕНИМ
ПЕРЕБІГОМ

Черевко О. А., Шевченко Т.І. 39

ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ПИТАННЯ РАННЬОЇ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИТЯЧОГО
НАСЕЛЕННЯ ЕНДЕМІЧНОГО РЕГІОНУ

Бєлікова І.В. 42

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

АНАЛІТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ГІГІЄНИЧНОГО МОНІТОРИНГУ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ
СТРОБІЛУРИНОВИХ ФУНГІЦИДІВ В СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІЙ ПРОДУКЦІЇ

Коршун О.М. 46

СТАТТІ

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Igor P Kaidashev, Nelya Kutsenko

УДК 616-056:577.27

THE ALLERGEN-SPECIFIC IGE REACTIVITY PATTERN OF UKRAINIAN ALLERGIC PATIENTS

Igor P Kaidashev, Nelya Kutsenko

Research Institute for genetic and Immunological Grounds of Pathology
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava Ukraine

Цель исследования проанализировать уровни специфических IgE у больных аллергическими заболеваниями Полтавской области к наиболее распространенным причинным аллергенам (молоко, арахис, белок куриного яйца, желток куриного яйца, картошка, морковь, рыба треска, яблоко, соя, пшеничная мука, пыльца бородавчатой берёзы, луговая тимopheevka, пыльца полыни, клещ *D.pteronysinus*, клещ *D.farinae*, эпидермис собаки, эпидермис кошки, эпидермис лошади, грибок *Asp.fumigatus* и *Cladosp. herbarum*). Определяя уровни специфических IgE с помощью системы "Polycheck" (Германия), повышенные уровни выявлены у 55% всех обследуемых нами людей. Дерматофагоидные клещи и эпидермальные аллергены были доминирующими в определении причинных аллергенов среди детей, и были выявлены у 40% обследуемых. Группа пыльцевых аллергенов была наиболее актуальной в определении специфических IgE среди обследуемого взрослого населения. На втором месте у взрослых выявляли специфические IgE к эпителию кошки (практически у 15%). Таким образом, дерматофагоидные клещи и эпидермальные аллергены основные причинные аллергены в развитии аллергических заболеваний на территории центральной Украины. Поэтому одним из профилактических методов должно быть снижение концентрации аллергенов путём санации помещений.

Ключевые слова: специфический IgE, аллергические заболевания, причинные аллергены.

During the last few decades, a number of studies have identified a high prevalence of asthma and allergy in different regions of the world [1, 2]. Allergy is regarded as an altered immune response that is characterized by an increased production of immunoglobuline E (IgE) in response to environmental antigens and allergens. This increased IgE circulates in the blood and enters the tissues, including the airway mucosa and skin, where it is mostly bound to the high-affinity receptors on the surface of mast cells and basophils and the low-affinity receptors on eosinophils, macrophages and platelets [3]. Major allergens and prevalence of sensitization in atopic patients vary in different populations [4, 5]. In Ukraine, the measurement of sensitization to allergens is a common clinical practice in patients with severe symptoms of allergic disorders. The data on the less common tests of individual allergens (like specific IgE measurement) have not been systematically collected nor published in international journals and they are not accessible to scientists and physicians (allergists, pediatricians etc).

Methods

We therefore estimated the specificity and intensity of sensitization to 20 different allergens (food, epithelial, molds and airborne) in patients with atopic bronchial asthma and rhinitis from Poltava city in the center of Ukraine. Participants were enrolled in the study on the basis of medical history of atopic asthma and rhinitis from clinical departments. The groups were comprised by 57 children aged 0,5-18 and 58 adults aged 18-40 years. Clinical specialists verified the diagnoses according to the GINA and ARIA protocol. The Local Ethical Committee of Ukrainian Medical Stomatological Academy approved this study.

Blood samples were collected in March 2008 to March 2009. Specific IgE was measured by the *in vitro* test system Polycheck Allergy Diagnostic (BIOCHECK GmbH, Munster, Germany), according to manufacturer's instructions. The groups were compared by Mann-Whitney U-test.

Results

The major allergen and important allergen were defined as those to which more than 50% and 30% of patients in groups were sensitized, respectively.

The t03 – Birch pollen, g06 – Timothy grass pollen and e01 – Cat epithelia allergens were found to be the major allergens with 50% of Ukrainian adult allergic patients sensitized to this allergen (Fig. A). Other important allergens were d01 – D.pteronyssinus, d02 – D.farinae, e02 – Dog epithelia, with more than 30% of adult atopics sensitized.

The nothing allergens were found to be the major allergens with 50% of Ukrainian allergic children (Fig. B). d01 – D.pteronyssinus, d02 – D.farinae, e02 – Dog epithelia, e01 – Cat epithelia allergens were found to be the important allergens with more than 40% of Ukrai-

nian allergic children sensitized to this allergen (Fig. B). To our mind, the f49 – apple is one of the most important allergen in allergic children with the prevalence more than 28%.

In adult patient the high reactivity to outdoor allergens has been observed (birch and timothy pollens), while sensitization to indoor allergens were limited by e01 cat epithelia allergen (moulds and plant-origin allergens have been very low <15%). In allergic children the indoor allergens (d01 – D.pteronyssinus, d02 – D.farinae, e02 – Dog epithelia, e01 – Cat epithelia) have been observed mainly. However, the f49 – apple allergen were observed more than 28% and 23% of adults and children, respectively ($P<0.05$). So, there were significant differences between the reactivity pattern of adults and children ($P<0.05$).

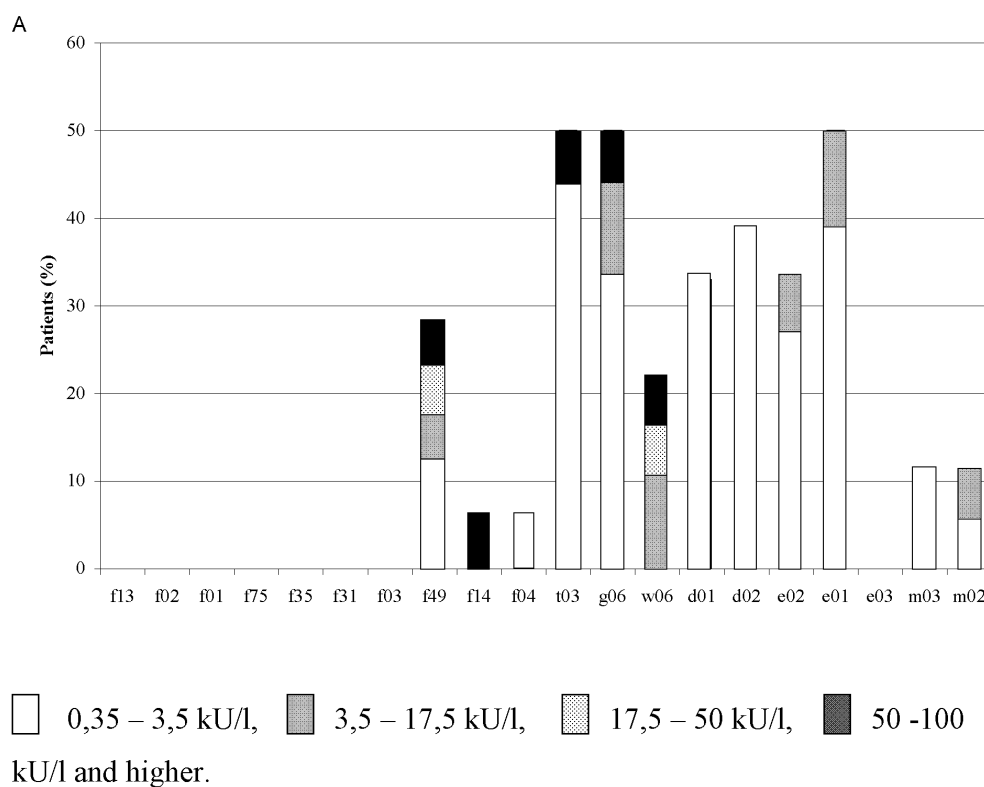


Fig. A Adult patients

f13 – Peanut, f02 – Milk, f01 – Eggwhite, f75 – Egg yolk, f35 – Potato, f31 – Carrot, f03 – Codfish, f49 – Apple, f14 – Soya, f04 – Wheat flour, t03 – Birch pollen, g06 – Timothy grass pollen, w06 – Mugwort pollen, d01 – D.pteronyssinus, d02 – D.farinae, e02 – Dog epithelia, e01 – Cat epithelia, e03 – Horse epithelia, m03 – Asp.fumigatus, m02 – Cladosp.herbarum.

B

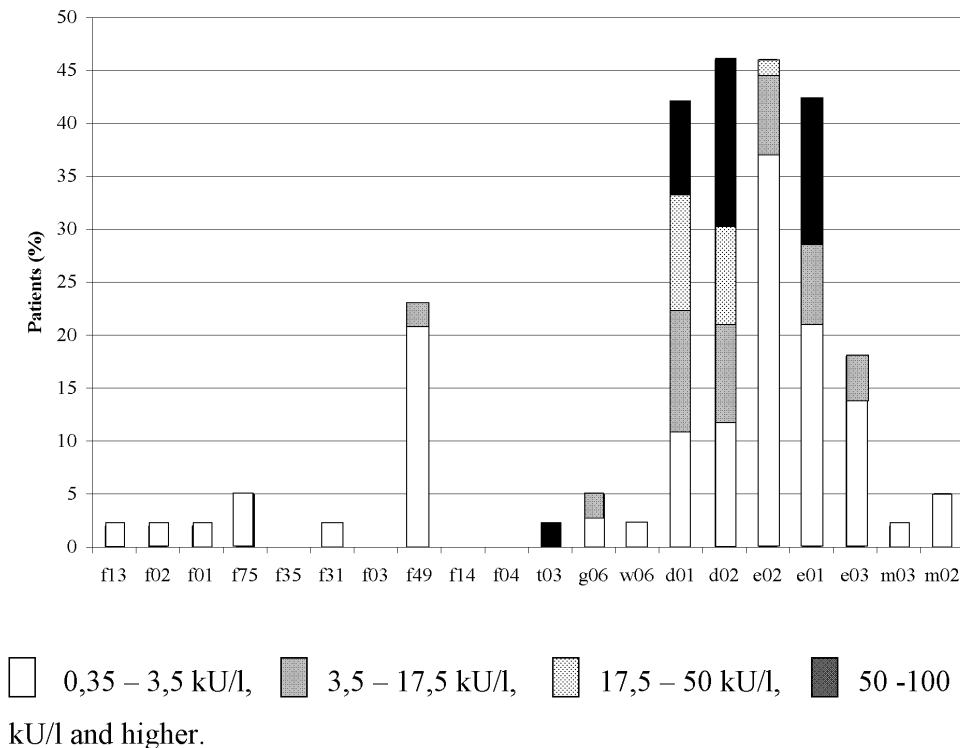


Fig. B Children

0,35 – 3,5 kU/l, 3,5 – 17,5 kU/l, 17,5 – 50 kU/l, 50 -100 kU/l and higher.

f13 – Peanut, f02 – Milk, f01 – Eggwhite, f75 – Egg yolk, f35 – Potato, f31 – Carrot, f03 – Codfish, f49 – Apple, f14 – Soya, f04 – Wheat flour, t03 – Birch pollen, g06 – Timothy grass pollen, w06 – Mugwort pollen, d01 – D. pteronyssinus, d02 – D. farinae, e02 – Dog epithelia, e01 – Cat epithelia, e03 – Horse epithelia, m03 – Asp. fumigatus, m02 – Cladosp. herbarum.

To our mind, the quit frost winter in the central part of Ukraine with a long winter period and strong winds prevents accumulation of pollen and mould spore allergens in the air and decreases the possibility of sensitization to outdoor antigens in children. In this situation the indoor antigens become the important or main allergens. Cats and dogs are present in many of the Ukrainian houses. Moreover, the transportability of cat and dog allergens on clothing facilitates sensitization of allergic patients irrespective of pet-keeping at home directly. Poor ventilation of homes and high humidity due to interval between indoor and outdoor temperature may also contribute to accumulation of mite allergens in beddings and upholstered furniture, triggering sensitization. So, we can observe the evolution of allergy from indoor allergy in children to outdoor allergy in adults in the population of atopic peoples.

Thus, very high reactivity to indoor allergens of in allergic patients from central Ukraine seems to be a man-made problem and could be partly avoided by reducing risk allergen concentration at homes by sanitation of houses.

This is the first international report on allergic sensitization in allergic patients from central Ukraine. It shows the importance of indoor and outdoor allergens (birch,

timothy, cat, dog and dust mite allergens) in maintaining the manifestations of allergy (asthma and rhinitis). Our data can serve as a baseline for future studies of risk factors in atopic allergy development in Ukraine as a ground for the development of test systems according to the specific reactivity pattern.

This work was supported by Ukrainian Ministry of Health Public Service.

References

1. Linneberg A, Jorgensen T, Nielsen NH, Madsen F, Fralund L, Dirksen A. The prevalence of skin-test positive allergic rhinoconjunctivitis in Danish adults: two cross-sectional surveys 8 years apart. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2000; 55: 767-72.
2. Compalaty E, Penagos M, Henley K, Canonica GW. Allergy prevalence survey by the world allergy organization. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2007; 19(3): 82-90.
3. Bradding P, Holgate ST. Immunopathology and human mast cell cytokines. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1999; 31(2): 119-33.
4. Zhang C, Gjesing B, Spangfort MD, Xu J, Zhong N. The allergen-specific IgE reactivity pattern of Chinese house dust mite allergic patients. *Allergy* 2008; 63(12):1640-1.
5. Gusareva ES, Bragina EJ, Deeva EV, Kazakevich NV, Puzyrev VP, Ogorodova LM, Lipoldova M. Cat is a major allergen in patients with asthma from west Siberia, Russia. *Allergy* 2006; 61(4):509-10.

Summary

THE ALLERGEN-SPECIFIC IGE REACTIVITY PATTERN OF UKRAINIAN ALLERGIC PATIENTS

Igor P Kaidashev, Prof., M.D.; Nelya Kutsenko, Ph.D

Key words: specific IGE, allergic disorders, individual allergens.

In Ukraine, the measurement of sensitization to allergens is a common clinical practice in patients with severe symptoms of allergic disorders. The data on the less common tests of individual allergens (like specific IgE measurement) have not been systematically collected nor published in international journals and they are not accessible to scientists and physicians. We therefore estimated the specificity and intensity of sensitization to 20 different allergens (food, epithelial, molds and airborne) in patients with atopic asthma and rhinitis from Poltava city in the center of Ukraine. The groups were comprised by 57 children aged 0,5-18 and 58 adults aged 18-40 years.

d01 – D. pteronyssinus, d02 – D. farinae, e02 – Dog epithelia, e01 – Cat epithelia allergens were found to be the important allergens with more than 40% of Ukrainian allergic children sensitized to this allergen. To our mind, the f49 – apple allergen is one of the most important allergen in allergic children with the prevalence more then 25%. In adult patient the high reactivity to outdoor allergens has been observed (birch and timothy pollens), while sensitization to indoor allergens were limited by e01 cat epithelia allergen (moulds and plant-origin allergens have been very low <15%). Thus, very high reactivity to indoor allergens of in allergic patients from central Ukraine seems to be a man-made problem and could be partly avoided by reducing risk allergen concentration at homes by sanitation of houses.

Ukrainian Ministry of Health Public Service,
Ukrainian Medical Stomatological Academy

Матеріал надійшов до редакції 18.09.09

© Бушуєва О.В., Гудзь А.С.
УДК 617.741-004.1-089.843

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА РЕФРАКЦІЙНІ РЕЗУЛЬТАТИ ФАКОЕМУЛЬСИФІКАЦІЇ КАТАРАКТИ З ІМПЛАНТАЦІЄЮ ІОЛ, УСКЛАДНЕНОЇ ОСЬОВОЮ МІОПІЄЮ

Бушуєва О.В., Гудзь А.С.

Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького Львів, Україна

Представлено результати факоемульсификации катаракты (84 глаза - 6,2 мм склеральный самоадапционный тоннельный разрез, 15 глаз - 4,1 мм чистый роговичный разрез), осложненной аксиальной миопией (средняя длина передне-задней оси глаза = $27,76 \pm 1,42$ мм ($M \pm SD$)). Средняя оптическая сила имплантированной интраокулярной линзы (ИОЛ) составила $9,84 \pm 4,77$ дптр ($M \pm SD$). Авторами продемонстрирована возможность получения высокой остроты зрения (ОЗ): без коррекции максимальная ОЗ превышала 0,5 в 38% (в 2% ОЗ была выше 1,0), а с коррекцией - в 53%. Основными причинами неполной остроты зрения с коррекцией были: миопические дегенерации макулы - 12,1%, вторичная катаракта - 8,1%, пигментная дегенерация сетчатки - 1%. Ни в одном случае не проводилась дооперационная профилактическая фотокоагуляция сетчатки и ни в одном случае на протяжении года после операции не наблюдали отслойки сетчатки.

Ключевые слова: факоемульсификация катаракты, имплантированная интраокулярная линза, осевая миопия.

Актуальність

Міопія (короткозорість) є однією з найпоширеніших аномалій рефракцій [1]. Існує декілька варіантів клінічної презентації міопії, серед яких особливе місце займає так звана осьова міопія. При осьовій міопії довжина передньо-задньої осі (ПЗО) ока перевищує 26,0 мм (проти 24,4 мм) що приводить до ряду патологічних змін оболонок очного яблука в зв'язку з їхнім перерозтягненням [2]. Осьова міопія відноситься до так званої патологічної міопії, оскільки наслідком перерозтягнення оболонок є індуція дегенеративних і деструктивних змін, які в кінцевому результаті ведуть до значного погіршення зорових функцій, а деколи і до інвалідизації по зору. При осьовій формі міопії значно частіше зустрічаються такі захворювання, як: відшарування сітківки, глаукома, хоріоїдальна неоваскуляризація, макулопатії, катаракта та інші [2, 3]. З іншого боку при операціях з приводу катаракти одним з важких ускладнень є відшарування сітківки, причому одним з основних факторів ризику є осьова міопія [3,4,5].

Завдання дослідження: вивчити післяопераційний перебіг зорових функцій та ускладнень після екстракції катаракти, ускладненої аксіальною міопією.

Матеріали і методи дослідження

90 пацієнтів (99 очей, правих – 51, лівих - 48), прооперованих (без інтраопераційних ускладнень) в офтальмологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні з 1997 по 2003 рік.

Середній вік пацієнтів становив $65 \pm 9,0$ р ($M \pm SD$), (від 35 до 77 р., з них жінки – 67, чоловіки – 32). За ступенем зрілості катаракти розподілились наступним чином - початкова катаракта – 5, незріла – 56, майже зріла – 24, зріла – 15. Середня окулярна корекція оперованого ока до операції становила (-) $10,34 \pm 5,58$ ($M \pm SD$). Вимірювання довжини ПЗО проводилось на біометрі Alfa II, Storz, одним і тим же оператором. Середня довжина ПЗО становила – $27,76 \pm 1,42$ мм ($M \pm SD$) і коливалась від 26,0 до 31,49 мм. Розрахунок оптичної сили імплантованої інтраокуляр-

ної лінзи проводили за формулою SRK T. Середня сила імплантованої ІОЛ становила $9,84 \pm 4,77$ дптр ($M \pm SD$) і коливалась від (-)1,0 до (+) 24,0 дптр. В 51 випадках сила імплантованої ІОЛ була менше 10 дптр, в 23 випадках – менше 5 дптр, в 5 випадках – менше 1 дптр. В даному дослідженні запланована післяопераційна рефракція становила, в середньому – (-) $0,42 \pm 0,66$ дптр ($M \pm SD$) (від (-)3,09 до (+)1,07 дптр). 84 очей проперовано методом факоемульсифікації ФЕК через безшовний тунельний склерокорнеальний реверсний розтин, завдовжки 6,2 мм, 15 очей – методом ФЕК через рогівковий тунельний розтин завдовжки 4,1 мм. У всіх випадках імплантації мала місце ендокapsулярна фіксація задньокамерних ІОЛ. ІОЛ, які застосовувались у даному дослідженні – U.S.Optics модель 018 - 76, Bausch&Lomb BVR 160 – 4, Alcon Expand - 4, Alcon Acrysof - 11, Bausch&Lomb Hydroview – 2, Allergan Phacoflex – 2.

Метод факоемульсифікації: інтраопераційний мідріаз досягали шляхом 4-х кратної інстиляції з інтервалом в 15 хв. розчинів 1% мезатону і 1% Мідріацилу (Alcon) протягом 1 год до початку операції. В 84 випадках, коли імплантували ІОЛ з поліметилметакрилату (ПММА) через склеральний розтин - виконували ретробульбарну анестезію 4,0 мл 2% розчину лідокаїну, комбіновану з 2-х кратною інсталяційною анестезією Алкаїн (Alcon). В 15 випадках, коли імплантували гнучкі ІОЛ - виконували лише інстиляційну анестезію. Після виконання 3-х парацентезів в п/камеру вводили віскоеластик Осиссоат (Bausch&Lomb), в групі з склеральним розтином, а в групі з рогівковим розтином - Віскот (Alcon), після чого в нижній парацентез імплантували іригаційну канюлю. Каспулоресис діаметром 5,0-5,5 мм виконували за допомогою одноразового цистотома через один з парацентезів. Проводили гідродисекцію і гідрodelамінацію, аспірацію поверхневих кортикальних мас. Виконували рогівковий 2-х ступеневий або склеральний 3-х ступеневий реверсний розтин завдовжки 2,75 мм розтин. Бімануальна чоп-факоемульсифікація, аспірація кортикальних мас. Імплантація ПММА ІОЛ через попередньо поширений

до 6,2 мм склеральний розтин, імплантація гнучких ІОЛ пінцетним методом через попередньо поширений до 4,1мм рогівковий розтин. Аспірація віскоеластика. Гідроадаптація парацентезів і кон'юнктиви (в групі з склеральним розтином). Післяопераційний режим: інстиляція очних крапель Цілоксан (Alcon) 1кр. х 4 р денно - 10 днів, суспензія дексаметазону 0,1% - 4 р денно протягом 30 днів, поступове зменшення частоти інстиляцій протягом наступного місяця і припинення інстиляцій на 60-й день.

Біомікроскопію, біомікроретіноскопію і візометрію виконували на 1, 7, 30, 180, та 360-й дні. Статистичну обробку проводили використовуючи електронну базу даних і статистичний пакет Microsoft Excel 2002. Визначали середнє значення отриманих даних – М і його стандартне відхилення – SD.

Результати та їх обговорення

В післяопераційному періоді відмічали протягом року спостерігали наступні ускладнення: 9 вторинних катаракт, 6 випадків набряку епітелію рогівки, 1 дислокацію ІОЛ, 1 гіфему, 1 випадок десцеметиту, 1 іридоцикліт, 1 кистовидний набряк макули, 1 фібринозний увеїт. Міопічні дегенерації макули, діагностовані в післяопераційному періоді мали місце в 12, задня стафілома склери – в 6, пігментна дегенерація сітківки – в 2-х випадках.

В післяопераційному періоді гострота зору без корекції (ГЗБК) становила, (М±SD): на 1-й день – 0,50±0,34 (від 0,02 до 1,5), на 7-й день – 0,63 ±0,36 (від 0,02 до 2,0), через місяць – 0,66±0,37 (від 0,02 до 2,0), через півроку – 0,65±0,41 (від 0,02 до 2,0), через рік – 0,63±0,38 (від 0,02 до 1,5).

Гострота зору з окулярною корекцією (ГЗЗОК) становила: (М±SD) на 1-й день – 0,66±0,36 (від 0,02 до 1,5), на 7-й день – 0,81 ±0,32 (від 0,02 до 2,0), через місяць – 0,84±0,36 (від 0,02 до 2,0), через півроку – 0,83±0,37 (від 0,02 до 2,0), через рік – 0,82±0,33 (від 0,02 до 1,5).

Одним із загрозливих ускладнень при ФЕК, ускладненої осьовою міопією є післяопераційне відшарування сітківки. Більшість дослідників вважають, що основним фактором ризику є сам факт видалення достатнього об'єму з задньої камери ока (власної речовини кришталика), наслідком чого є зміщення іридо-капсулярної діафрагми вперед, що пришвидшує гостре заднє відшарування скловидного тіла і збільшує ризик формування ретинальних дефектів, що в свою чергу, приводить до підвищення ймовірності виникнення регматогенного відшарування сітківки. Вважається, що достатньо ефективним методом профілактики ятрогенного відшарування сітківки є доопераційна фотокоагуляція зон злякислених периферичних дегенерацій сітківки і/або виконання фотоциркуляжу. В той же час, превентивну фотокоагуляцію можливо виконати лише при оптичній прозорості периферичних відділів кришталика тільки при деяких формах початкової катаракти, або при рефракційній заміні кришталика. З іншого боку, існує думка про те, що, виконуючи профілактичну фотокоагуляцію переважна кількість пацієнтів отримує дане втручання безпідставно. Іншим можливим фактором ризику розвитку відшарування сітківки при ФЕК є інтраопераційне різке коливання глибини п/камери ока, що, враховуючи наявність альтернууючих змін скловидного тіла у вигляді

його локального розрідження і конденсації волокон може приводити до формування ретинальних розривів внаслідок тракції в місцях аномальних вітреоретинальних сполучень. В той же час, існуючі в офтальмологічній літературі дослідження присвячені ускладненням при ФЕК, ускладненої міопією високого ступеню (понад 6,0 дптр.) не надають належної уваги тому факту, що ступінь міопії не завжди прямо пов'язаний із збільшенням довжини передньо-задньої осі ока, оскільки клінічна рефракція ока формується ще і такими взаємодіючим компонентами, як рефракція рогівки, рефракція кришталика і глибина п/камери. Даний факт приводить до складнощів інтерпретації отриманих даних, оскільки факогенно зумовлена міопія може досягати 10 дптр при нормальній довжині передньо-задньої осі (<25,0 мм). Таким чином, перед хірургом переднього відрізка, який стикається з необхідністю виконання ФЕК при осьовій міопії, постає проблема, яка полягає в тому, що усвідомлюючи потенційно вищий ризик розвитку відшарування сітківки у даного типу пацієнтів він змушений у разі його виникнення скерувати пацієнта у спеціалізовані центри вітреоретинальної хірургії для надання адекватної спеціалізованої допомоги, або одразу запропонувати такому пацієнту ФЕК в умовах такого спеціалізованого центру. В той же час можна до певної міри стверджувати, що досвід виконання операцій з приводу катаракти вітреоретинальних хірургів є меншим, ніж у хірургів переднього відрізка, що теоретично може приводити до вищої частоти інтраопераційних ускладнень і потенційних проблем зорової реабілітації, зумовлених ускладненнями (в т.ч. і рефракційними) переднього відрізка ока. Аналіз отриманих нами даних (жодного випадку відшарування сітківки протягом року після ФЕК) засвідчив, що у разі інтраопераційного застосування додаткової іригаційної канюлі ризик відшарування сітківки є низьким, що можливо пояснити лише зведеним до мінімуму коливанням іридо-капсулярної діафрагми внаслідок „позитивного” тиску в передній камері протягом всіх етапів операції. Слід відмітити, що хоча абсолютна кількість пацієнтів даного дослідження є відносно невеликою, вона відображає в повній мірі пропорційність і частоту, з якою дана патологія зустрічається в клінічній практиці і є, за нашими даними, найбільшій серед подібних досліджень в доступній літературі. Отримані результати дозволяють стверджувати, що превентивна фотокоагуляція сітківки при ФЕК може бути не настільки необхідною, як це прийнято вважати і її профілактичне значення може бути переоцінено.

Вторинна катаракта зустрічалась у 8,1% випадках протягом року, що не перевищує частоту розвитку вторинних катаракт при меншій довжині передньо-задньої осі ока, особливо, якщо приймати до уваги те, що переважна більшість ІОЛ становили ПММА лінзи. Даним пацієнтам виконували лазерну ЯАГ:Нд капсулотомію.

Найчастішою причиною, яка впливала на післяопераційну гостроту зору була міопічна дегенерація макули атрофічного характеру, яка зустрічалась в 12,1% випадків. В той же час у цілому ряді випадків (2%) спостерігали гостроту зору без корекції вище 1,0; гострота зору без корекції була вищою, ніж 0,5 в 38%, а при додатковій окулярній корекції в – 53 % випадків. Необхідність додаткової корекції була зумовлена, на

нашу думку, або похибкою розрахунку оптичної сили ІОЛ внаслідок наявності стафіломи заднього полюсу, або відмінностями розташування ефективного положення ІОЛ від прогнозованого в формулі SRK T.

Висновок

ФЕК при осьовій міопії в неселективній групі дозволила отримати високу гостроту зору. Основними факторами, які обмежували зорову реабілітацію в післяопераційному періоді були: міопічні дегенерації макули – 12,1%, вторинна катаракта – 8,1%, пігментна дегенерація сітківки – 1%. Протягом всіх етапів дослідження в жодному випадку не спостерігали відшарування сітківки.

Література

1. Wong T.Y., Klein B.E., Klein R. et al. Refractive Errors and Incident Cataracts: the Beaver Dam Eye Study

Summary

FUNCTIONAL AND REFRACTIVE RESULTS OF PHACOEMULSIFICATION IN CASE OF AXIAL MYOPIA.

Bushujeva O.W., Hudz A.S.

Key words: phacoemulsification in case, implanted intraocular lens, axial myopia,

Results of 99 cases of phacoemulsification (84 eyes – 6.2 mm scleral self-sealing tunnel incision, 15 eyes – 4.1 clear cornea incision) in case of axial myopia (mean axial length = $27,76 \pm 1,42$ mm ($M \pm SD$)) in non-selected group of patients are discussed (retrospective study). Mean power of implanted intraocular lens (IOL) was $9,84 \pm 4,77$ D ($M \pm SD$). Mean postoperative refraction was $-0,42 \pm 0,66$ D ($M \pm SD$). It has been shown that it is possible to obtain high levels of visual acuity (VA): best uncorrected VA was higher than 0.5 in 38% (in 2% of cases VA was higher than 1.0), and with spectacle correction – VA higher than 0.5 in 53% of cases. Main reasons that lead to limited VA were myopic macular degenerations – 12.1%, secondary cataract – 8.1%, and pigmentary retinal dystrophy – 1%. No prophylactic laser photocoagulation was performed and no single case of retinal detachment was observed during 1 year follow-up.

Danylo Halytskyi Lviv National University,
Ophthalmology Department Lviv, Ukraine

//Invest.Ophthalmol.Vis. Sci. – 2001. – Vol.42, №7. – P.1449-1454.

2. Grossniklaus H.E., Green W.R. Pathologic findings in pathologic myopia //Retina. – 1992. – Vol.12, №2. – P.127-133.

3. Lyle W.A., Jin G.J. Phacoemulsification with intraocular lens implantation in high myopia //J. Cataract. Refract. Surg. – 1996. – Vol.22, №2. – P.238-242

4. Seward H., Packard R., Allen D. Management of cataract surgery in a high myope //Br J Ophthalmol. - 2001. - Vol.85, №11. – P.1372-1378.

5. Pucci V., Morselli S., Romanelli F., Pignatto S., Scandellari F., Bellucci R. Clear lens phacoemulsification for correction of high myopia //J. Cataract. Refract. Surg. – 2001. - Vol.27, №6. - P.896-900

Матеріал надійшов до редакції 25.05.09

© Гопцій О.В.

УДК 616.12-008.331.1:612.015.3

ФНП- α , ЛЕПТИНЕМІЯ, ВУГЛЕВОДНИЙ ТА ЛІПІДНИЙ ОБМІНИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ

Гопцій О.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Целью нашего исследования было изучение активности лептина и ФНО- α , показателей липидного и углеводного обменов у больных артериальной гипертензией (АГ) с ожирением в зависимости от степени АГ. Обследован 121 пациент АГ. Были определены следующие антропометрические показатели: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии. Уровень инсулина, С-пептида, лептина, ФНО- α в крови определяли иммуноферментным методом, уровень глюкозы, триглицеридов, холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности -биохимическим методом. Рассчитали индекс НОМА, холестерин липопротеидов низкой плотности, коэффициент атерогенности. Результаты нашего клинического исследования свидетельствуют о том, что у гипертензивных больных с 3 степенью АГ установлен больший процент больных с избыточной массой тела и ожирением, особенно абдоминальным типом распределения жировой ткани, увеличение активности лептина и ФНО- α , нарушение липидно-углеводного метаболизма.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, абдоминальное ожирение, ФНО- α , лептин, инсулин, С-пептид, глюкоза, триглицериды, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности.

В останні роки в усьому світі спостерігається стрімке збільшення кількості людей, у яких діагностовано ожиріння [1]. Ожиріння на теперішній час розглядають як один із основних факторів, який призводить до серцево-судинних ускладнень (ССУ) - головної причини смертності дорослого населення [2].

Відомо, що при ожирінні ризик розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) - фактору, який також, значно впливає на появу таких ССУ, як інфаркт міокарду та інсульт, підвищений втричі у порівнянні з особами, які мають нормальну масу тіла [3].

Експерименти на тваринах і клінічні дослідження не тільки підтвердили причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням артеріального тиску (АТ) і ожирінням, але і визначили механізми цього зв'язку [4,5,6]. Гіперінсулінемія (ГІ), гіперлептинемія, гіперкортизолемія, ниркова дисфункція, змінені структура і функція судин, підвищена активність симпатичної нервової системи (СНС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зниження активності натрійуретичного гормону є основними чинниками в розвитку АГ на тлі ожиріння [7,8,9].

Адіпоцити продукують широкий спектр гормонів і цитокінів, які приймають участь в метаболізмі глюкози (адипонектин, резистин та інші), запаленні (ФНП- α , інтерлейкін-6), харчової поведінки (лептин), коагуляції (інгібітор активатора плазміногена-1), регуляції тиску крові (ангіотензиноген 2), ліпідів (білок, який переносить ефіри холестерину) [10,11,12].

Ожиріння характеризується дисфункцією адипоцитів, при цьому спостерігається підвищений синтез і секреція різноманітних адипокінів, цитокінів, а також, збільшення компонентів РААС у вісцеральному жирі, що призводить до підвищення АТ.

Збільшення активності симпатичної нервової системи при ожирінні відбувається при резистентності до інсуліну. Було показано, що у людини підвищення концентрації інсуліну може призводити до збільшення

передачі нервових імпульсів по симпатичним нервам [13]. Гіперлептинемія, яка супроводжує ожиріння, - це інший можливий активатор симпатичної нервової системи в тканині нирок. Показано, що застосування лептину в експериментах на тваринах призводить до збільшення активності СНС в тканині нирок [14].

Але всі механізми розвитку АГ при ожирінні залишаються недостатньо вивченими. Метою нашого дослідження було вивчення активності ФНП- α та лептину, показників вуглеводного та ліпідного обмінів в сироватці крові хворих на АГ з ожирінням залежно від ступеня АГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 121 хворого на АГ (46 чоловіків та 75 жінок), у віці від 29 до 75 років (середній вік $53,90 \pm 0,93$ років). Всі хворі пройшли детальне клінічне, антропометричне, лабораторне обстеження, яке включало в себе вимірювання АТ, визначення зросту, маси тіла, об'єму талії. Для характеристики маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою: $IMT(kg/m^2) = \frac{маса\ тіла\ (кг)}{зріст\ (м)^2}$. Маса тіла вважалася нормальною при значенні $IMT < 25,0\ kg/m^2$, надмірною - від $25,0$ до $29,9\ kg/m^2$, ожиріння 1ст. від $30,0$ до $34,9\ kg/m^2$, ожиріння 2ст. від $35,0$ до $39,9\ kg/m^2$, ожиріння 3ст. $> 40,0\ kg/m^2$. Тип розподілу жирової тканини визначали згідно показника окружності талії (ОТ). Ознакою абдоминального типу ожиріння вважалося значення $ОТ > 102\ см$ у чоловіків, $ОТ > 88\ см$ у жінок [15]. Верифікацію діагнозу та визначення ступеня АГ проведено після комплексного клінічного обстеження згідно критеріїв, рекомендованих Європейським товариством з артеріальної гіпертензії / Європейським товариством з кардіології (2007 рік) [16]. Проводили трьохкратне вимірювання офісного АТ у стані спокою, в положенні пацієнта сидячи з інтервалом 5 хвилин, з подальшим обчисленням середнього значення. Рівень лептину визначали імунофермент-

ним методом з використанням набору реагентів Leptin (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Згідно методикам у здорових осіб рівень лептину складав: чоловіки - 3,84 нг/мл, жінки - 7,36 нг/мл. Концентрацію ФНП-α в сироватці крові визначали набором реагентів „альфа-ФНО - ИФА-БЕСТ”. Згідно даної методики у здорових осіб рівень ФНП-α не перевищує 2,5 пг/мл. Інсулін в сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) з подальшим обчисленням індекса інсулінорезистентності (індекс НОМА) за формулою: $\text{індекс НОМА} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (МОД)}}{22,5}$. Індекс НОМА > 2,77 ум.од. розцінювався, як наявність ІР. Вміст С-пептиду в сироватці крові - набором реагентів С-peptide (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Рівень тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) - біохімічним методом. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпо-

ротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнти атерогенності (КА) розраховували за формулами.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичний програм Statistica 6.0. Результати наведено як ($M \pm m$), де M - як середнє значення показника, m - стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначалася за допомогою t -критерію Стюдента. Для вивчення взаємозв'язків між показниками, що аналізувалися проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати та їх обговорення

Всі хворі були розділені на три групи залежно від ступеня АГ. До складу 1 групи увійшли пацієнти з ступенем АГ (n=16), 2 групу склали хворі з 2 ступенем АГ (n=64), 3 групу - 3 ступенем АГ (n=41). Характеристика цих груп наведена в таблиці.

Таблиця
Середні показники антропометричних даних, АТ, рівня лептину, вмісту ФНП-α, вуглеводного та ліпідного обміну залежно від ступеня АГ

Показники	1 група-АГ 1ст. (n=16)	2 група-АГ 2ст. (n=64)	3 група-АГ 3ст. (n=41)
Вік, (роки)	52,68±2,05	52,62±1,32	56,36±1,63 [^]
Тривалість АГ, (роки)	8,68±1,96	7,78±0,87	11,27±1,020
САТ, мм.рт.ст	145,93±1,56	170,64±0,68°	189,00±1,92° [^]
ДАТ, мм.рт.ст.	93,68±0,96	99,54±0,46 °	108,58±1,25° [^]
ІМТ, кг/м ²	25,56±0,57	31,57±0,63 °	36,21±0,79° [^]
ОТ, см	93,06±2,21	98,77±1,11°	104,78±1,32° [^]
Жінки	91,00±2,39	96,87±1,33	102,19±1,36
Чоловіки	95,12±3,74	102,00±1,84	109,26±237
Лептин, нг/мл	6,98±0,92	10,87±1,06	12,89±0,78 °
Жінки	7,23±1,18	11,99±1,53	14,46±0,92
Чоловіки	6,72±1,48	8,88±1,06	10,16±1,13
ФНП-α, пг/мл	4,63±0,87	7,59±0,48 °	8,63±0,57 °
Інсулін, мкЕД/мл	9,08±2,15	14,74±1,97	20,76±2,35 °
С-пептид, нг/мл	0,42±0,09	0,52±0,10	0,68±0,12
Глюкоза, ммоль/л	4,44±0,13	4,62±0,08	4,92±0,20
НОМА, ум.од.	1,78±0,44	3,23±0,51	4,63±0,59 °
ЗХС, ммоль/л	5,63±0,23	5,92±0,10	6,12±0,11°
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,74±0,02	1,55±0,02°	1,0±0,44 ° [^]
Жінки	1,77±0,02	1,56±0,20	1,44±0,03
Чоловіки	1,71±0,04	1,52±0,20	1,32±0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,04±0,25	3,64±0,09 °	3,92±0,13 °
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,68±0,04	0,76±0,01	0,80±0,02 °
ТГ, ммоль/л	1,52±0,09	1,69±0,04	1,79±0,04°
КА, ум.од.	2,17±0,18	2,91±0,09 °	3,65±0,24 ° [^]

Примітка. ° - розбіжності між 1-ою групою та групами обстежених достовірні ($p < 0,05$), ^ - розбіжності між 3-ою та 4 -ою групами обстежених достовірні ($p < 0,05$).

Як видно з представленої таблиці, пацієнти практично не відрізнялися за віком та тривалістю АГ в усіх випадках крім 3 групи, де дані показники мали незначну тенденцію до зростання.

При зіставленні антропометричних показників встановлено, що ІМТ хворих 3 групи достовірно перевищував аналогічні показники 2 і 1 груп ($p < 0,05$). В групі хворих на АГ 3 ступеня надмірна маса тіла була визначена лише у 4 осіб (16%), при переважній частоті ожиріння різних ступенів: ожиріння 1 ст. - 7 (28%),

ожиріння 2 ст. - 8 (32%), ожиріння 3 ст. - 6 (24%). Пацієнти з 2 ступенем АГ характеризувалися наступними показниками: нормальну масу тіла визначили у 10 осіб (15,62%), надмірну масу тіла - у 14 (21,88%), ожиріння 1 ст. - 24 (37,5%), ожиріння 2 ст. - 10 (15,62%), ожиріння 3 ст. - 6 (9,38%). У хворих 1 групи спостігалася зворотна тенденція, нормальна маса спостігалась у 9 випадках (56,25%), надмірна маса - у 7 (43,75%) (рис. 1).

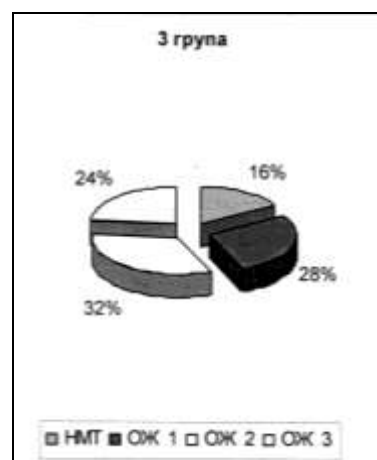
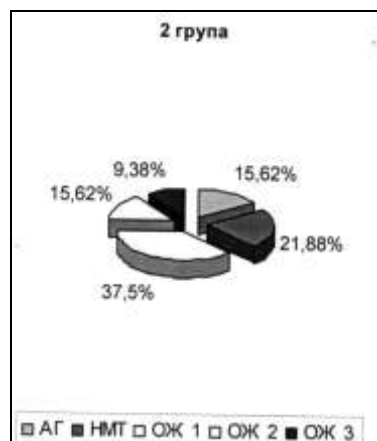
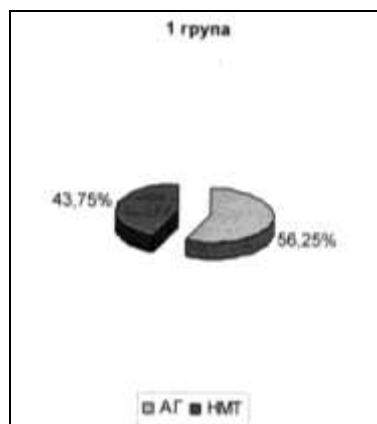


Рисунок 1. Частота виявлення нормальної, надмірної маси тіла та ожиріння залежно від ступеня АГ у хворих на АГ

Примітка. АГ - пацієнти з нормальною масою тіла, НМТ - з надмірною масою тіла, ОЖ 1 - ожиріння 1 ступеня, ОЖ 2 - ожиріння 2 ступеня, ОЖ 3 - ожиріння 3 ступеня

Середні значення ОТ достовірно підвищувалися згідно з підвищенням ступеня АГ ($p < 0,05$). Так в 1 групі пацієнти з абдомінальним типом ожиріння характеризувалися мінімальними цифрами (8 осіб - 50%) у порівнянні з 2 групою (44 особи - 68,75%) і 3 групою, де дані показники мали максимальні значення (21 особа - 84%) (рис. 2).

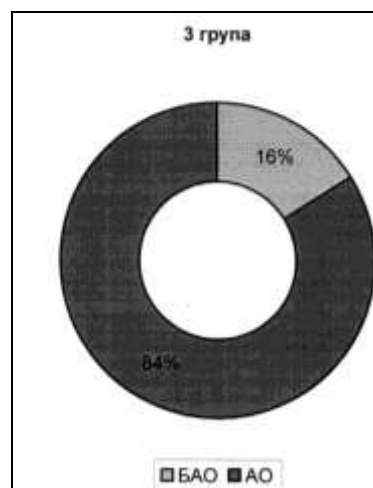
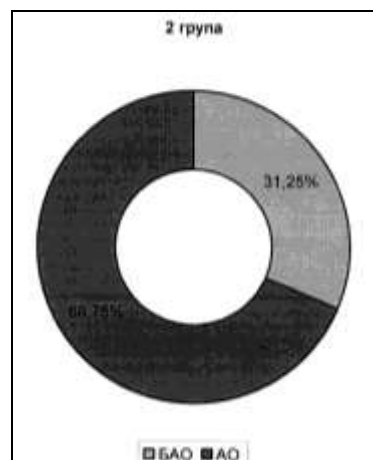
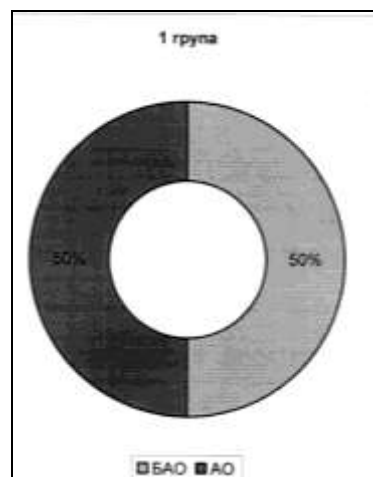


Рисунок 2. Частота виявлення абдомінального типу ожиріння у хворих на АГ залежно від ступеня АГ

Примітка. БАО - без абдомінального ожиріння, АО - з абдомінальним ожирінням.

У результаті кореляційного аналізу у хворих 1 групи встановлено кореляційний зв'язок між ІМТ та ОТ ($r=0,60$; $p < 0,05$), між ОТ та ДАТ ($r=0,75$; $p < 0,05$); в 2 групі між ІМТ та САТ ($r=0,55$; $p < 0,05$), ОТ ($r=0,48$; $p < 0,05$); в 3 групі між ІМТ і САТ ($r=0,60$; $p < 0,05$), ОТ ($r=0,50$; $p < 0,05$), між ОТ і САТ ($r=0,55$; $p < 0,05$).

Згідно даних досліджень, існує зв'язок між ожирінням і частотою розповсюдження АГ. В одному з найбільших досліджень, де вивчався цей зв'язок («Исследование оценки гипертензии») встановлено наявність АГ у 50% осіб середнього віку з надмірною масою [17]. Результати Фремінгемського дослідження свідчать про те, що на кожні 4,5 кг підвищення маси тіла систолічний артеріальний тиск, підвищувався на 4 мм рт.ст. у чоловіків і на 4,2 мм рт.ст. у жінок. Підтвердженням причинного зв'язку між ожирінням і АГ служить той факт, що зменшення маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням систолічного артеріального тиску на 3 мм рт.ст., а діастолічного артеріального тиску на 1,2 мм рт.ст. Надалі було показано, що АГ зустрічається частіше у хворих з ожирінням по андронічному типу з відкладенням жиру у області передньої черевної стінки. Виконані в різних країнах дослідження встановили, що абдомінальний тип відкладення жиру більшою мірою, чим ожиріння корелює з частотою артеріальної гіпертензії [18].

Рівень лептину у сироватці крові загальної групи гіпертензивних пацієнтів становив в середньому $11,04 \pm 0,65$ нг/мл, що перевищує нормальні показники. Підвищений рівень лептину спостерігався, також, у всіх пацієнтів, розділених залежно від рівня підвищення АТ. Цей факт узгоджується з даними літератури. Експериментально було показано, що внутрішньовенне і інтрацеребровентрікулярне введення лептину підвищує симпатичну активність в нирках, надниркових залозах і бурій жировій тканині протягом 2-3 годин після інфузії [19]. Одноразове введення лептину у тварин викликає незначне і швидке підвищення АТ, тоді як його тривалі інфузії супроводжуються значним і тривалим підвищенням АТ [20]. Відсутність істотного підйому АТ можна пояснити супутньою стимуляцією NO, яка, в свою чергу нівелює пресорний ефект [21]. Альтернативним поясненням служить те, що симпатичний ефект лептину на периферичну вазоконстрикцію ймовірно недостатній для значного підвищення АТ, тоді як основний пресорний ефект лептину здійснюється через СНС, викликаючи незначну затримку натрію і АГ. Підвищення АТ при введенні лептину розвивається дуже повільно і відбувається, не дивлячись на зниження споживання їжі. Гіпертензивний ефект лептину посилюється при ендотеліальній дисфункції, яка практично завжди має місце при ожирінні. У експерименті показано, що пресорний ефект лептину повністю зникає на тлі α - і β -адренергічної блокади [22].

У пацієнтів на АГ всіх груп відзначено підвищений рівень ФНП-а в порівнянні з нормальними показниками. Даний факт підтверджено з існуючими літературними даними про те, що гемодинамічний стрес, обумовлений високими цифрами АТ, може бути одним із стимулів, які спричиняють підвищену продукцію цитокінів, в тому числі й ФНП-а. У 1990 році B. Levine та співавтори [23] уперше виявили підвищення рівня ФНП-а у сироватці хворих с важкою серцевою недостатністю (СН) і вказали припущення, що даний цитокін приймає участь в розвитку синдрому кардіальної кахексії. У подальшому це було підтверджено іншими авторами [24, 25]. За даними багатьох дослідників, підвищення рівня ФНП-а у сироватці крові хворих спостерігається при септичних та вірусних міокардитах і при СН, яка пов'язана з ділатаційною кардіо-

міопатією, ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, і в більшості випадків корелює з функціональним класом [26].

При кореляційному аналізі встановлено достовірні взаємозв'язки в 1 групі між вмістом ФНП-а та рівнем лептину ($r=0,61$; $p<0,05$). В другій групі між рівнем ФНП-а та САТ ($r=0,25$; $p<0,05$), ІМТ ($r=0,51$; $p<0,05$); між рівнем лептину і САТ ($r=0,27$; $p<0,05$), ДАТ ($r=0,35$; $p<0,05$), ІМТ ($r=0,44$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,32$; $p<0,05$). В 3 групі між вмістом ФНП-а та рівнем лептину ($r=0,53$; $p<0,05$); між рівнем лептину та ІМТ ($r=0,46$; $p<0,05$).

Щодо вуглеводного обміну, то рівень глюкози всіх груп характеризувався приблизно однаковими величинами. Концентрація інсуліну в групі хворих з АГ 3 ступеня достовірно перевищувала аналогічний показник в групі хворих з АГ 1 ступеня у 2 рази ($p<0,05$) та мала тенденцію до зростання в порівнянні з групою хворих на АГ 2 ступеня, що може свідчити про компенсаторну гіперінсулінемію.

На даний час ГІ розглядають як ключовий чинник в розвитку АГ при ожирінні. Відомо, що при ожирінні значно підвищується рівень інсуліну, що обумовлено необхідністю підтримки метаболізму вуглеводів і жирних кислот на підвищених рівнях, причому це відбувається на тлі ІР периферичних тканин [27]. У експериментальних дослідженнях було показано, що ГІ підвищує рівень за рахунок впливу інсуліну на активність РААС і тромбосану А2.

Наведені дані дозволяють говорити про те, що при ІР порушується інсулін-опосередкована вазодилатація, що сприяє підвищенню АТ [28].

Середні значення рівня С-пептиду в сироватці крові мали тенденцію до підвищення але значно не відрізнялися між групами. Однак не зважаючи на відсутність суттєвої різниці, в кожній групі пацієнтів значну частоту підвищення рівня С-пептиду. Так у хворих 1 ступенем АГ зафіксовані максимальні значення С-пептиду 1,33 нг/мл, у хворих з 2 ступенем АГ - 4,46 нг/мл, у групі пацієнтів з 3 ступенем АГ - 3,45 нг/мл. Частота виявлення ІР згідно індексу НОМА зростала паралельно до зростання ступеня АГ і мала максимальне значення в групі хворих на АГ 3 ступеня (рис. 3).

При кореляційному аналізі виявлено позитивний зв'язок в 1 групі між рівнем інсуліну та вмістом ФНП-а ($r=0,91$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,89$; $p<0,05$), рівнем лептину ($r=0,55$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,99$; $p<0,05$); між індексом НОМА та лептином ($r=0,54$; $p<0,05$).

В 2 групі між рівнем інсуліну та САТ ($r=0,28$; $p<0,05$), ІМТ ($r=0,42$; $p<0,05$), рівнем С-пептиду ($r=0,43$; $p<0,05$), вмістом ФНП-а ($r=0,68$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,96$; $p<0,05$), рівнем глюкози ($r=0,41$; $p<0,05$); між індексом НОМА і САТ ($r=0,25$; $p<0,05$), ІМТ ($r=0,37$; $p<0,05$), рівнем С-пептиду ($r=0,38$; $p<0,05$), ФНП-а ($r=0,64$; $p<0,05$); між рівнем С-пептиду та ІМТ ($r=0,34$; $p<0,05$); між рівнем глюкози та ФНП-а ($r=0,31$; $p<0,05$).

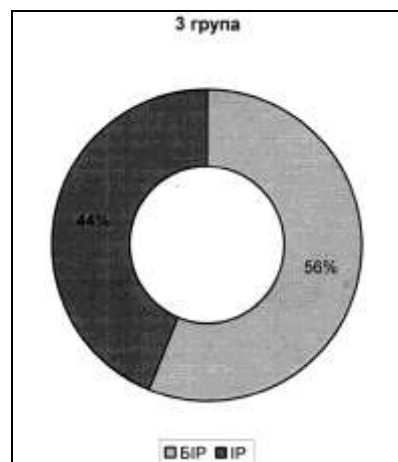
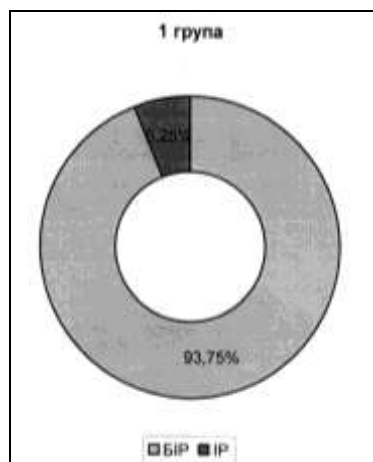
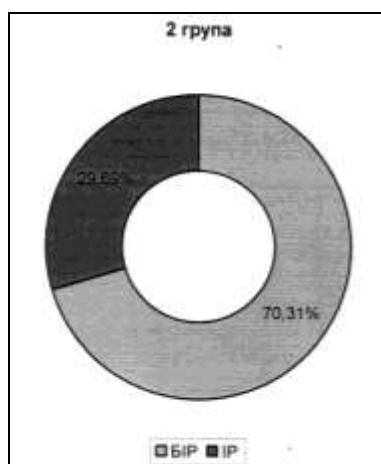


Рисунок 3. Частота виявлення пацієнтів з наявністю ІР у хворих на АГ залежно від ступеня АГ

Примітка. БІР - без інсулінорезистентності, ІР - з наявністю інсулінорезистентності



В 3 групі між рівнем інсуліну і САТ ($r=0,31$; $p<0,05$), ІМТ ($r=0,43$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,50$; $p<0,05$), рівнем С-пептиду ($r=0,75$; $p<0,05$), рівнем ФНП- α ($r=0,42$; $p<0,05$), рівнем лептину ($r=0,36$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,96$; $p<0,05$); між індексом НОМА і САТ ($r=0,31$; $p<0,05$), ІМТ ($r=0,45$; $p<0,05$), рівнем С-пептиду ($r=0,70$; $p<0,05$), рівнем ФНП- α ($r=0,41$; $p<0,05$), рівнем лептину ($r=0,37$; $p<0,05$); між рівнем С-пептиду та ОТ ($r=0,45$; $p<0,05$), рівнем ФНП- α ($r=0,40$; $p<0,05$).

Отриманні дані свідчать про поглиблення порушень ліпідного обміну у хворих паралельно до зростання ступеня АГ. Так у 3-ій групі, у порівнянні з 2 і 1 групами хворих, значно частіше виявляється порушення балансу між проатерогенними й антиатерогенними фракціями ліпідів (гіпертригліцеридемія та гіпоальфахолестеринемія) (рис.4).

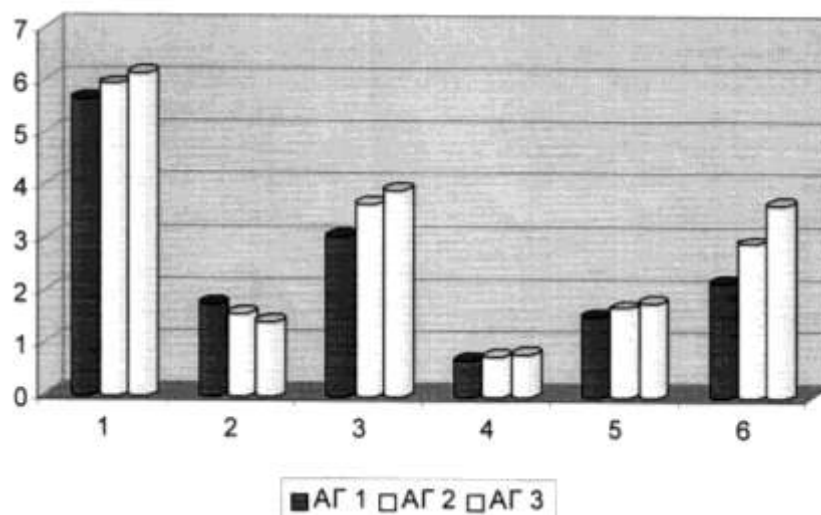


Рисунок 4. Середні значення показників ліпідного спектру залежно від наявності ІР Примітка. 1 - ЗХС, 2 - ХС ЛПВЩ, 3 - ХС ЛПНЩ, 4 - ХС ЛПДНЩ, 5 - ТРГ, 6 - КА.

Було встановлено позитивний взаємозв'язок в першій групі між ІМТ та ЗХС ($r=0,49$; $p<0,05$), ХС ЛПВЩ ($r=0,50$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,50$; $p<0,05$), КА ($r=0,54$; $p<0,05$); між рівнем С пептиду та ХС ЛПДНЩ ($r=0,67$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,67$; $p<0,05$); між вмістом ФНП- α та ХС

ЛПНЩ ($r=0,52$; $p<0,05$), КА ($r=0,50$; $p<0,05$); між рівнем інсуліну та ЗХС ($r=0,50$; $p<0,05$); між індексом НОМА та ЗХС ($r=0,50$; $p<0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,49$; $p<0,05$).

В другій групі між рівнем САТ та ХС ЛПВЩ ($r=0,48$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,29$; $p<0,05$), КА ($r=0,45$;

$p < 0,05$); між рівнем ДАТ і КА ($r = 0,25$; $p < 0,05$); між ІМТ та ЗХС ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r = -0,70$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,46$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,41$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,71$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,41$; $p < 0,05$); між ОТ та ЗХС ($r = 0,35$; $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r = -0,52$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,37$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,52$; $p < 0,05$); між вмістом ФНП- α та ХС ЛПВЩ ($r = -0,29$; $p < 0,05$); між рівнем лептину та ХС ЛПВЩ ($r = -0,39$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

В третій групі між рівнем САТ і ХС ЛПВЩ ($r = -0,35$; $p < 0,05$); між ІМТ та ЗХС ($r = 0,31$; $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r = -0,43$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,40$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r = 0,43$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,42$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,43$; $p < 0,05$); між ОТ та ХС ЛПВЩ ($r = -0,44$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,35$; $p < 0,05$); між рівнем С пептиду та ХС ЛПВЩ ($r = -0,56$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,55$; $p < 0,05$); між вмістом ФНП- α та ХС ЛПВЩ ($r = -0,30$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,31$; $p < 0,05$); між рівнем лептину та ХС ЛПВЩ ($r = -0,32$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,36$; $p < 0,05$); між рівнем інсуліну та ХС ЛПВЩ ($r = -0,51$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,43$; $p < 0,05$), між індексом НОМА та ХС ЛПВЩ ($r = -0,49$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

Висновки

1. Нами встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію індекс маси тіла достовірно підвищується паралельно до зростання ступеня артеріальної гіпертензії. Частота виявлення хворих з ожирінням другого та третього ступенів переважала в групі пацієнтів з третім ступенем артеріальної гіпертензії, тоді як в групі хворих з першим ступенем більший відсоток складали хворі з нормальною та надмірною масою тіла.

2. Результати нашого дослідження підтвердили той факт, що в групі пацієнтів з максимальними цифрами артеріального тиску зафіксовано достовірно більший відсоток хворих з абдомінальним типом ожиріння у порівнянні з групами хворих на артеріальну гіпертензію другого та першого ступенів.

3. За результатами нашого дослідження з'ясовано, що активність ФНП- α та лептину достовірно збільшується в групі пацієнтів з третім ступенем артеріальної гіпертензії у порівнянні з групою гіпертензивних хворих з першим ступенем і має тенденцію до підвищення у порівнянні з пацієнтами з другим ступенем артеріальної гіпертензії.

4. Рівні інсуліну та С-пептиду в сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію мають тенденцію до зростання залежно від підвищення рівня артеріального тиску. Встановлено, що відсоток хворих з наявністю синдрому інсулінорезистентності підвищується паралельно ступеня артеріальної гіпертензії.

5. Для гіпертензивних пацієнтів з другим і третім ступенем артеріальної гіпертензії характерна дісліпідемія, що частіше зустрічається у порівнянні з першою групою.

Література

1. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.K., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000 // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 1723-1727.
2. Pi-Sunyer F.X. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease // Nutr Rev. - 2004. - Vol. 62(7). - P. 120-126.
3. Stamler J., Rose G., Stamler R., et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications // Hypertension. - 1989. - Vol. 14(5). - P. 570-577.
4. Hall J.E. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension // Am J Hypertens. - 1997. - Vol. 10. - P. 49-55.
5. Rocchini AP, Mao HZ, Babu K, et al. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs // Hypertension. - 1999. - Vol. 33. - P. 548-553.
6. Weyer C, Pratley RE, Snitker, et al. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure // Hypertension. - 2000. - Vol. 36. - P. 531-537.
7. Mansuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation // Hypertension. - 2000. - Vol. 35. - P. 1135-1140.
8. Tuck ML, Sowers J, Dornfield L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients // N Engl J Med. - 1981. - Vol. 304. - P. 930-933.
9. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal systems // Am J Hypertens. - 2000. - Vol. 13. - P. 1308-1314.
10. Frohlich ED, Epstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension // N Engl J Med. - 1992. - Vol. 327. - P. 998-1008.
11. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension // J Hypertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 1115-1120.
12. Granger JP, West D, Scott J. Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity-induced hypertension // Hypertension. - 1994. - Vol. 23. - P. 11-18.
13. Blum W.F., Englaro P., Hanitsch S., Juul A., Hertel N.T., Muller J., Skakkebaek N.E., Heiman M.L., Birkett M., Attanasio A.M., Kiess W. & Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone // J Clin Endocrinol Metab. - 1997. - Vol. 82. - P. 2904-2910.
14. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Cooley R.L., Dyken M.E. & Somers V.K. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P. 772-776.
15. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 2486-2497.
16. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.
17. Stamler R., Stamler J., Grimm R. et al. Nutritional therapy for high blood pressure: final report of four-year randomized controlled trial - the Hypertension Control Program // J.A.M.A. - 1987. - Vol. 257. - P. 1484-1491.
18. Higgins V., Kannel W., Garrison R. et al. Hazards of obesity: the Framingham experience // Acta Med, Scand. - 1987. - Vol. 723/ - P. 23-36.
19. Shek EW, Kim PK, Hall J.E. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension // FASEB. - 1999. - Vol. 13. - P. 456.
20. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin // Clin Exp Pharmacol Physiol. - 1998. - Vol. 25. - P. 65-69.
21. Kuo J, Jones OB, Hall J.E. Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin // Hypertension. - 2001. - Vol. 37. - P. 670-676.
22. Shek EW, Kim PK, Hall J.E. Adrenergic blockade prevents leptin-induced hypertension // FASEB. - 1999. - Vol. 13. - P. 456.
23. Levine B., Kalman J., Mayer I. et al. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 323. - P. 236-241.
24. Haber H. L., Leavy J.A., Kessler P.D. et al. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 324. - P. 353-358.
25. Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P. et al. Humoral changes catabolic/anabolic imbalance for cardiac cachexia // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 526-534.

26. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. - P. 1201-1206.
27. Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion // Hypertension. - 1992. - Vol. 19. - P. 78-82.
28. Laasko M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men // J Clin Invest. - 1990. -Vol. 85. -P 1844-1852.

Summary

TNF- α , LEPTINEMIA, CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH OBESITY

Goptsi O.

Key words: arterial hypertension, obesity, abdominal obesity, TNF- α , leptin, insulin, C-peptide, glucose, tryglicerides, total cholesterol, high density lipoproteids.

The aim of our study was to investigate activity of leptin and TNF- α , parameters of carbohydrates and lipid metabolism in the patients with arterial hypertension (AH) and obesity depend on AH degree.

121 patients with AH were examined. Following anthropometric parameters have been measured: waist circumference, height, body mass; body mass index (BMI) was calculated. Serum insulin, C-peptide, leptin, TNF- α , levels by ELISA: glucose, tryglicerides, cholesterol, high density lipoproteids by biochemical method were investigated. HOMA index, low density cholesterol, atherogenity coefficient were calculated.

Results of our clinical study suggests that in patients with 3 degree AH higher rate of patients with overweight and obesity, especially of abdominal type, increased activity of leptin and TNF- α , disorders of lipid-carbohydrates metabolism was found.

Kharkiv National Medical University

Матеріал надійшов до редакції 10. 06. 09

© Деркач М.І.

УДК 616. 523 – 078. 73

ОСОБЛИВОСТИ В ПРОЯВІ ФЕНОТИПІВ АНТИГЕНІВ ГІСТОСУМІСНОСТІ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ ПРОСТИЙ ГЕРПЕС

Деркач М.І.

Інститут урології, м. Київ

Изучалась корреляция между HLA-фенотипом и развитием тяжелой степени протекания рецидивирующего простого герпеса. Анализ проведенных исследований показывает, что развитие тяжелой степени протекания заболевания у больных с HSV инфекцией, ассоциируется с генетическими особенностями. Выявлено, что антигенами - провокаторами развития тяжелой степени протекания рецидивирующего простого герпеса являются HLA-A24, HLA-B7, HLA-B22 и HLA-DR2. У больных с легкой и средней степенью протекания рецидивирующего простого герпеса отсутствует четкая ассоциация с определенным HLA-фенотипом.

Ключевые слова: антигены гистосовместимости, рецидивирующий простой герпес, фенотип.

Численними дослідженнями встановлено, що гени, які кодують антигени гістосумісності, є багатофункціональними. З позицій клініки це досить важливо не тільки для практичної трансплантології, але й для з'ясування механізмів формування схильності до певних захворювань. Такий підхід до біологічної оцінки антигенів гістосумісності з'явився основою для формування нового клінічного напрямку, що отримав назву "HLA і хвороби".

Було підмічено, що носійство певних HLA-антигенів часто збігається з виникненням деяких захворювань (10), що свідчить про генетично детерміновану схильність (запрограмований ризик) до таких хвороб. Виявлення чіткого зв'язку хвороби й експресії певних HLA-антигенів є ключем до розуміння патогенезу різних форм патології [1,12].

Незважаючи на великий обсяг інформації, відомості про зв'язок HLA-антигенів з герпетичними хворобами нечисленні та суперечливі. Особливо мало вивчений зв'язок антигенів HLA і рівнем імунної відповіді на збудник вірусу простого герпесу у імуносупресованих

тованих хворих з великою (більш ніж 7 разів на рік) кількістю рецидивів захворювання [3, 15].

Відомо, що сам факт реакції імунної системи на антиген збудника неможливий без системи головного комплексу гістосумісності, тому що кооперація клітин в імунній відповіді забезпечується участю антигенів системи HLA. [1,7] Існує припущення, що в патогенезі хвороби спричиненої вірусом простого герпесу I та II типу порушення в механізмах генетичної регуляції імунної відповіді, асоційовані з індивідуальними особливостями HLA- фенотипу хворих [11].

При обговоренні механізмів спадкової схильності до розвитку герпетичного захворювання необхідно зупинитися на відомих фактах імуногенетичних досліджень, зокрема на дослідженнях, у яких визначалися кореляційні зв'язки між антигенами локусів HLA-A, -B, -DR і іншими герпес вірусними захворюваннями. Проведені дослідження особливостей експресії HLA-системи у таких хворих виявили достовірне підвищення частоти зустрічальності HLA-антигенів — HLA-A3, -B8, -B16, -DR4, -DR7. Однак чіткої асоціації різних

клінічних форм прояву простого герпесу I та II типу з певними антигенами головного комплексу гістосумісності дотепер не виявлено [4,6,13].

Метою дослідження було вивчення асоціації антигенів головного комплексу гістосумісності із клінічними проявами HVS- інфекції I та II типу у імунокомпрометованих хворих з великою (більш ніж 7 разів на рік) кількістю рецидивів захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Антигени HLA визначали відповідно стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тера-сакі з використанням спеціальної панелі анти-HLA сироваток, [1,12,17] за допомогою якої можна визначити 20 антигенів локусу A, 30 – локусу B і 20 антигенів локусу DR. Контрольну групу склали 250 здорових донорів - жителів м. Києва.

Периферичну кров досліджуваного хворого, стабілізовану гепарином, розбавляли фізіологічним розчином в співвідношенні 1:2. В центрифужні пробірки вносили 2-3 мл розчинної суміші поліглюкіну з верографіном. На суміш розчинів пастерівською піпеткою наскоювали розчинену кров в співвідношенні 1:3. Пробірки з кров'ю повторно центрифугували при 170g протягом 25-30 хвилин. Клітини на границі двох середовищ збирали піпеткою і переносили в суху пробірку. До виділених клітин додавали 1-2 мл фізіологічного розчину і центрифугували при 170g протягом 10 хвилин, дану процедуру повторювали двічі. Клітини після відмивання ресуспендували в фізіологічному розчині з кількістю лімфоцитів 1000-2000 в мм³ (підррахунок в камері Горяєва).

Перед визначенням HLA-антигенів мікрокамери разом з сироватками залишали в умовах кімнатної температури. В кожну лунку камери під шар вазелінового масла в сироватку вносили 0,001 мл суспензії лімфоцитів. Реагенти змішували покачуванням камери 2-3 хвилини, пізніше камери залишали в термостаті при 37°C на 60 хвилин. Потім в кожну лунку вносили по 0,005 мл комплементу, протягом 2-3 хвилин змішували покачуванням камери і повторно інкубували в термостаті при 37°C 60 хвилин. З лунок камери тоненькою піпеткою видаляли вазелінове масло и вносили в кожну лунку по 0,001 мл розчину трипанового синього. Камери інкубували в термостаті при 37°C протягом 5 хвилин, струшуванням видаляли фарбу і проводили підррахунок результатів за допомогою мікроскопії.

Результати реакції оцінювали шляхом підррахунку % "мертвих" (профарбованих) лімфоцитів в кожній лунці.

Інтерпретація отриманих результатів:

- 0-15% "мертвих" - від'ємний результат;
- 16-20% - " - слабопозитивний результат (+);
- 21-50% - " - позитивний результат (++);
- 51-75% - " - виражений позитивний (+++);
- 76-100% - " - різко позитивний (++++).

HLA-фенотип визначається на основі результатів мікроскопії, маючи на увазі лунки з позитивною реакцією з сироватками.

Для реакції використовували комплемент, отриманий із суміші сироваток крові 5-7 кроликів. У кроликів із сонної артерії брали кров в кількості 20-40 мл в центрифужні пробірки. Після утворення згустка сироватку відділяли, отримані взірці центрифугували при 3000-5000 об/хв протягом 20 хвилин. Сироватки змішували і розливали по 0,4-0,8 мл в поліетиленові пробірки і зберігали в умовах -20°C.

Лімфоцити, необхідні для проведення типування, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування на градієнті щільності фікоп-верографіну. Достовірність різниці в частоті визначення порівняльних HLA-антигенів оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2x2.

З метою визначення асоціативного зв'язку між HLA-антигенами і захворюваннями використовували визначення сили асоціації за допомогою критерію відносного ризику. Біологічний вміст показника – ризик розвитку захворювання у носіїв антигену в порівнянні з індивідами, які не несуть даний антиген.

Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом: $RR = \frac{ab}{bg}$, де а – кількість хворих, позитивних по даному антигену, б – кількість осіб в контролі, негативних по даному антигену, в – кількість хворих, негативних по даному антигену, г – кількість осіб в контролі, позитивних по даному антигену. При цьому достовірно значимими вважали показники $RR > 2,0$ [12].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = \frac{x}{y} - 1$, де х – частота антигену у хворих, а у – частота антигену у здорових.

Даний показник дає можливість об'єктивно оцінювати причинну роль в етіопатогенезі захворювання одного із декількох антигенів-провокаторів, яких $RR > 2,0$. Достовірним рахували показник $\sigma > 0,1$ [12].

Результати та їх обговорення

Був проведений аналіз розподілу HLA-A, B, DR антигенів в 120 пацієнтів з рецидивами герпесвірусної інфекції.

Усі обстежені хворі з тривалістю захворювання більше 5 років були поділені на групи: першу групу (60 осіб) складали хворі з легким та середнім ступенем перебігу рецидивного герпесу та частотою рецидивів від 1 до 6 разів на рік; другу групу (60 осіб) складали хворі з тяжким ступенем перебігу захворювання та частотою рецидивів більше ніж 7 разів на рік. Контрольну групу склали 250 здорових донорів жителів м. Києва, які не хворіли на герпес. Діагноз рецидивної герпесвірусної інфекції був виставлений на підставі клініко - лабораторних даних: 1 – характерної клінічної картини, анамнезу життя та захворювання з врахуванням, диференційної діагностики з подібними захворюваннями; 2 – дослідження наявності збудника у вогнищі ураження методом полімеразної ланцюгової реакції; 3 – дослідження специфічних антитіл до вірусу простого герпесу I та II типу у сироватці крові [5,7].

Ступінь тяжкості перебігу захворювання визначали на підставі наступних критеріїв: кількості рецидивів протягом одного року, середньої тривалості рецидивів та поширеності вогнища ураження.

Результати дослідження проявів експресії лімфоцитами HLA-A, -B і -DR антигенів у пацієнтів I та II групи наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.
Розподіл HLA- антигенів (%) у хворих із різними клінічними проявами вірусу простого герпесу в порівнянні зі здоровими донорами

HLA-антигени	здорові особи (n = 250)	I група хворих (n =60)	RR ₁	σ_1	II група хворих (n =60)	RR ₂	σ_2
1	2	3	4	5	6	7	8
A24	7,2%	6,6%	1,1	0,1	14,2%*	2,21*	1,45*
B7	9,2%	3,1%	0,34	0,04	20%*	2,08*	1,22*
B22	8,6%	5,4%	0,6	0,02	17*	2,02*	0,1*
DR2	8,4%	2,2%	0,25	0,08	18,2%*	2,18*	1,32*

Примітка: * - різниця статистично достовірна між I та II групами хворих ($p < 0,05$)

Результати дослідження проявів експресії лімфоцитами HLA-A, -B і -DR антигенів у пацієнтів, що страждають різними клінічними проявами вірусу простого герпесу наведені в таблиці, свідчать, що по локусу A відносний ризик розвитку захворювання з частими рецидивами був вірогідно вище в носіїв експресії HLA-A24 ($RR_2=2,21$ при $\sigma_2=1,45$) у хворих II групи з великою (більш ніж 7 разів на рік) кількістю рецидивів захворювання. У хворих I групи що мають прояви простого герпесу менше ніж 6 разів на рік аналогічних асоціацій не простежувалося.

Таким чином, A24 можна вважати маркером ризику по локусу HLA-A схильності до виникнення важкого ступеню перебігу рецидивного простого герпесу. Можна зробити висновок, що незважаючи на традиційне уявлення про першочергову важливість антигенів локусу B у схильності до вірусних захворювань, представлені нами результати дозволяють підтвердити істотну важливість антигенів локусу A24.

Дослідження антигенів гістосумісності I класу локусу B показало істотне підвищення відносного ризику розвитку виникнення важкого ступеню перебігу рецидивного простого герпесу (II група хворих з великою, більш ніж 7 разів на рік кількістю рецидивів захворювання) в носіїв антигенів B5, 7, 8, 9, 12, 22 і 27. Однак, атрибутивний ризик був виявлений тільки для антигенів B7 та B22, оскільки етіологічна фракція була зв'язана тільки з ними.

На наш погляд, особливе значення має факт достовірного підвищення в обстежених пацієнтів II групи частоти зустрічальності HLA-B7 антигену ($RR_2=2,08$ при $\sigma_2=1,22$). У хворих I групи, що мають прояви простого герпесу I та II типу менше ніж 6 разів на рік частота зустрічаємості HLA-B7 антигену була вірогідно нижче. Ці дані повністю підтверджують висновки вітчизняних і закордонних авторів про те, що спадкоємна схильність до формування імунodefіцитного стану у хворих з тяжким ступенем перебігу рецидивного простого герпесу має достовірну асоціацію з підвищеною частотою зустрічаємості HLA-B7 антигену.

Цікаві дані були отримані при аналізі асоціації антигену HLA-B22 у хворих із різними клінічними проявами вірусу простого герпесу. Незважаючи на те, що антиген HLA-B22 у здорових осіб зустрічався рідко (8,6%), частота зустрічаємості цього антигену в обстежених хворих, підтверджує його провокаційну роль у розвитку важкого ступеню перебігу рецидивного простого герпесу ($RR_2=2,02$ при $\sigma_2=0,1$).

Отримані нами статистично достовірні дані вказують на асоціацію між B22 антигеном і наявністю у хворих більш ніж 7 рецидивів захворювання на рік, що дозволило вважати цей антиген маркером схильності до розвитку важкого ступеню перебігу рецидивного

простого герпесу. Отримані відомості збігаються з даними досліджень, що підтверджують факт наявності цього антигену у хворих на більш ранній (дитячий період) прояв захворювання.

Аналіз розподілу антигенів HLA-DR виявив також, що у хворих II групи з великою (більш ніж 7 разів на рік) кількістю рецидивів захворювання вірогідно частіше зустрічаються експресія HLA- DR2 (18,2%), HLA-DR3 (11,4%) і HLA-DR7 (8,4%) антигенів. Інші антигени цього локусу, (DR52, 1, 6, 4), виявлялися у хворих значно рідше.

Варто підкреслити, що всі HLA-DR-антигени, які вірогідно частіше визначалися в наших пацієнтів, асоціюються з підвищеною схильністю до імунозалежних захворювань із аутоімунним і імунотоксичним патогенезом. Це свідчить про те, що хворі на рецидивний простий герпес, при певному клінічному перебігу хвороби та відповідних особливостей імунного статусу, є носіями фактора ризику імунотоксичних порушень.

Не можна не відзначити, що в обстежених хворих істотно рідше визначався антиген DR3, який часто є маркером аутоімунної патології [9]. Разом з DR3 у гаплотипі при таких патологіях вірогідно частіше визначається антиген HLA-B8. Однак, за наших даними, частота останнього при рецидивному простому герпесі навпаки, була знижена.

Результати дослідження з виявлення HLA-A, -B і -DR антигенів в 60 пацієнтів I групи що мають прояви простого герпесу менше ніж 6 разів на рік наведені в таблиці, свідчать про відсутність жодного домінуючого антигену, що асоціюється з розвитком цієї форми захворювання.

Тобто на противагу виявленим статистично достовірним асоціативним зв'язкам між носійством HLA-A24, HLA-B7, HLA-B22 і HLA-DR2 антигенів і розвитком важкого ступеню перебігу рецидивного простого герпесу, у хворих з легким та середнім ступенем перебігу рецидивного простого герпесу подібних зв'язків з HLA антигенами не виявлено.

Проведені дослідження показують, що розвиток імунodefіцитного стану у хворих на HVS інфекцію, пов'язані з генетичними особливостями. Відомо, що прояв герпесу асоціюється з більш ніж 20 регіонами різних хромосом: 3q21 (кодування ко - стимуляційних молекул CD80 і CD86); 5q 31-33 (IL-4); 11q13 і т.д. Багато з цих регіонів включають гени, які кодують білки, що беруть участь у патогенезі герпетичної інфекції.

Нами проведено дослідження, у якому ставилася мета визначити можливість існування асоціативного зв'язку між HLA-фенотипом хворих і клінічною формою HVS інфекції. Результати нашого дослідження показали, що є зв'язок між клінічними проявами герпесвірусної інфекції, які спостерігалися більше ніж 7

разів на рік і певним HLA-фенотипом. Прояви HVS інфекції у хворих II дослідної групи виявилися найбільше характерними для осіб з HLA-A24, HLA-B7, HLA-B22 HLA-DR2 фенотипами. Ця виявлена особливість може бути використана в прогнозуванні перебігу різних клінічних форм HVS інфекції. Більш того, наші дослідження показали, що у хворих з відзначеними HLA фенотипами спостерігається більш низька функціональна активність NK клітин, здатних *in vitro* продукувати Гранзим В й проявляється в пониженому рівні продукції IFN- γ і IFN- α .

Висновки

1. Антигенами-провокаторами розвитку тяжкого ступеню перебігу рецидивного простого герпесу (II дослідна група хворих) є HLA-A24, HLA-B7, HLA-B22 і HLA-DR2.

2. У хворих з легким та середнім ступенем перебігу рецидивного простого герпесу (I дослідна група хворих) відсутня чітка асоціація з певним HLA-фенотипом.

Література

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Уч. пос. - К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. - 482 С.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. - М.: Мед. лит., 2004. - 272 с.
3. Гутієв О.Л. Хвороби, що передаються статевим шляхом: захворюваність в Україні // Дерматологія та венерологія. - 2002. - №1. - С.55-57.
4. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ // Бюллетень ВОЗ.- 2001.- Т. 69, №3. - С. 11-19.
5. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Болезни герпесвирусной группы. - Элиста: Джангар, 2005. - 64 с.
6. Полеско И.В., Бутов Ю.С. Малиновская В.В., Халдин А.А. Иммунологический статус при простом герпесе // Рос. мед. журнал. - 2001. - №6. - С. 37-39.
7. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу // Наказ МОЗ України №626 від

8.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».

8. Маркевич К.Г., Степаненко В.І. Геніальна герпетична інфекція: сучасний стан проблеми та перспективи її розв'язання // Укр. ж. дерматології, венерології, косметології. - 2005. - №2. - С.86-97.
9. Возианов А. Т. Анализ взаимосвязи между активностью синтеза цитокинов (гамма – ИФ, ИЛ10) и HLA- фенотипом у больных с хроническим мочеполовым хламидиозом. / Дранник Г. М., Монтар Т. С., Ващенко В. В. и др. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2002. - №2 (5). - С. 57- 60.
10. Zou Y, Bresnahan W, Taylor RT, Stastny P: Effect of human cytomegalovirus on expression of MHC class I-related chains A. J Immunol 2005. Vol.174. - P.3098-3104.
11. Lekstrom J.A., Hohman P., Warren T. et al. Association of Major Histocompatibility Complex Determinants with the Development of Symptomatic and Asymptomatic Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infections // J. of Infectious Diseases. - 1999. - Vol. 179. - P. 1077-1085.
12. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. Москва «Медицина» 1983. - с.207.
13. Сухих Г.Т., Лазарев В.А. Генитальный герпес: состояние иммунитета в разные периоды инфекционного процесса // Terra Medica. - 2001. - №4. - С. 12-14.
14. Монтар Т. С. Особливості розподілу HLA –A, - B, - DR у хворих на уrogenітальних хламідіоз / Ващенко В. В, Драннік Г.М., Дріянська В. Є. та ін. //Імунологія та алергологія. - 2001. - №2. - С. 11-12
15. Мавров И.И. Проблемы заболеваний, ассоциированных с вирусами простого герпеса // Дерматология и венерология. - 2000. - №1 - С. 81-84.
16. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival // Nat Rev Immunol.- 2005. - P.5201-14.
17. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Groh V, Spies T, Suzuki T, Miyagi T, Hayashi N: Autocrine/paracrine IL-15 that is required for type I IFN-mediated dendritic cell expression of MHC class I-related chain A and B is impaired in hepatitis C virus infection // J Immunol – 2003. Vol. 171. - P.5423-5429.
18. Neumann J, Eis-Hubinger AM, Koch N. Herpes simplex virus type 1 targets the MHC class I processing pathway for immune evasion // J Immunol.- 2003.-Vol. 171.-P.3075-3079.

Summary

PECULIARITIES IN MANIFESTATION OF PHENOTYPES OF HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS IN PATIENTS WITH RECURRENT HERPES SIMPLEX

Derkach M.

Key words: histocompatibility antigens, recurrent herpes simplex, phenotypes

The correlation between the HLA – phenotype and the development of a severe stage of recurrent herpes simplex (HSV) was studied. The analysis of the performed investigations showed that the development of a severe stage of the disease in patients with HSV – infection was associated with genetic peculiarities. It was found that HLA – A24, HLA – B7, HLA – B22 and HLA –DR2 are the antigens – provokers to the development of a severe stage of recurrent herpes simplex. The patients with mild and mean stages of recurrent herpes simplex showed no distinct association with a certain HLA – phenotype.

Research Institute of urology

Ukrainian Academy of Medical Sciences

Матеріал надійшов до редакції 6. 07. 09

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

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

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

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Під спостереженням знаходилися 239 хворих на колоректальний рак кишечника віком від 35 до 76 років з різною анатомічною локалізацією розвитку патологічного процесу й різними (I-IV) стадіями захворювання. Виявлено суттєві зміни профілю мікробіоценозу кишечника, порушені співвідношення в кількостях анаеробних та аеробних мікроорганізмів, грампозитивної та грамнегативної мікрофлори. Встановлена тісна кореляційна залежність ($R=0,98$) між стадією процесу й ступенем формування дисбактеріозу. Результати дослідження динаміки вмісту серотоніну в сироватці крові хворих показали його високі рівні з залежністю від стадії хвороби, що може свідчити про прогностичне значення серотоніну в діагностиці ступеня важкості захворювання та ефективності патогенетичного лікування, що проводиться.

Ключові слова: колоректальний рак, мікробіоценоз, метаболічні процеси, моніторинговий діагностичний показник, серотонін.

Серотонин играет важную роль медиатора и модулятора метаболических процессов в нервной системе, а также местного регулятора функций периферических органов и тканей, где он находится в свободном и связанном с белками видах [7]. Серотонин относится к биологически активным веществам, которые обеспечивают передачу сигнальной информации, в том числе нервных импульсов, в головном мозге, влияя таким образом на метаболизм органов и тканей. Имеются сведения о кооперативном взаимодействии нейронов головного мозга, синтезирующих серотонин, и функционировании гипоталамо-надпочечниковой, гипоталамо-нейрогипофизарной и гипофизарно-половой систем [2,3,5]. Известно, что серотонин принимает участие в суточных изменениях активности синхронизатора эндогенных ритмов – эпифиза и гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, вовлекаясь при этом в стрессорные и адаптивные реакции организма [1,8]. В зависимости от дозы он может активировать или ингибировать одну и ту же систему организма.

Учитывая, что около 90-95 % всего серотонина синтезируется и накапливается в энтерохромаффинных клетках кишечника и его количество существенно изменяется в условиях дисбактериоза, актуальным вопросом являлось изучение содержания данного моноамина в сыворотке крови больных с онкопатологией кишечника, у которых раковый процесс часто развивается на фоне дисбактериоза. Все выше сказанное определило актуальность и цель нашей работы, которая заключалась в обосновании мониторинговых критериально-значимых диагностических показателей оценки степени тяжести заболевания и эффективности проводимого патогенетического лечения больных с колоректальным раком (КРР) кишечника в условиях изменения микробиоценоза.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 239 больных колоректальным раком кишечника в возрасте от 35 до 76 лет. Среди них было 93 женщины и 146 мужчин. В зависимости от анатомического места развития патологического процесса больные распределились следующим образом: рак прямой кишки (РПК) обнаружен

у 29 мужчин и 25 женщин, рак сигмовидной кишки (РСК) – 37 мужчин и 25 женщин, рак слепой кишки (РСЛК) – у 15 мужчин и 12 женщин, рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) – у 48 мужчин и 18 женщин, рак толстой кишки (РТК) – у 17 мужчин и 13 женщин. С первой стадией заболевания выявлено 6 пациентов (4 мужчин и 2 женщин), со второй – 34 (18 мужчин и 16 женщин), с третьей – 161 больных (104 мужчин и 57 женщин) и с четвертой – 38 (20 мужчин и 18 женщин). Группа сравнения была представлена условно здоровыми пациентами в возрасте от 40 до 65 лет (29 мужчин и 20 женщин). Во всех исследуемых группах больных и условно здоровых пациентов изучалось состояние микробиоценоза кишечника по общепринятым микробиологическим методикам [4,6,10]. Содержание серотонина в сыворотке крови определялось по Atack C., Magnusson T. [9] до проводимого патогенетического лечения и после его завершения. О функциональном состоянии онкологических больных и эффективности лечения судили по изменению уровня содержания серотонина в сыворотке крови. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту-Фишеру.

Результаты и их обсуждение

Исследования обнаружили выраженные изменения профиля микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком, которые характеризовались нарушением соотношения количеств анаэробных и аэробных микроорганизмов, грамположительной и грамотрицательной микрофлоры. Так, у всех пациентов было выявлено существенное снижение количества бифидобактерий и лактобактерий на фоне повышения числа условно-патогенных микроорганизмов (*E. Epidermidis*, *E. Aureus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Candida*) и кишечной палочки (*E. coli*). У больных с III и IV стадией колоректального рака значительно снижалось количество грамположительных кокков, а у некоторых пациентов они вообще не определялись. Одновременно отмечался рост палочковидной микрофлоры и количество грамотрицательных палочек. Число грамположительных палочковидных микроорганизмов изменялось в меньшей мере. Идентификация микрофлоры кишечника показала, что среди грамположи-

тельных кокков преобладает неплазмокоагулирующий *E. Aureus*, биохимические свойства которого существенно изменены. Он теряет способность полностью сбраживать глюкозу и манит. Грамотрицательные палочковидные бактерии были представлены микроорганизмами рода *Tersinia*: *T. enterocolitica*, *T. pseudotuberculosis* и *Enterobacteriaceae* – *E. Coli*. Среди грамположительных бактерий, относящихся к нормальной флоре кишечника, отмечалось снижение уровня *B. Subtillis*. Типированием было установлено, что данные бактерии теряли способность к сбраживанию сахарозы и инозитола, однако приобретали свойства сбраживать салицин и сорбит. Обнаруженные изменения в соотношениях грамотрицательной и грамположительной микрофлоры и ее биохимических свойств свидетельствовали о развитии опухолевой патологии на фоне нарушения микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Исследования позволили установить дисбактериоз первой степени у 7, второй – у 38, третьей – у 152 и четвертой – у 42 пациентов с колоректальным раком.

В результате изучения динамики содержания серотонина в сыворотке крови больных колоректальным раком были обнаружены высокие уровни данного биогенного моноамина при всех стадиях болезни.

Следует отметить, что у больных с первой стадией онкологического процесса среднее значение содержания серотонина в сыворотке крови составляло до лечения $1,75 \pm 0,16$ мкмоль/л. После проведенного лечения уровни моноамина снизились и соответствовали пределам условно здоровых пациентов – $0,71 \pm 0,18$ мкмоль/л.

Анализ полученных данных показал, что у больных особенно большие концентрации серотонина выявлены при третьей и четвертой стадиях опухолевого процесса, превышающие таковые условно здоровой группы наблюдения в 6-9 раз. Достоверных различий между содержанием в сыворотке крови серотонина у мужчин и женщин с одной и той же стадией онкологического процесса не обнаружено, тогда как распределение концентрации моноамина между стадиями болезни имело четко выраженный характер как у мужчин, так и у женщин (табл. 1). После соответствующего лечения у больных с КРР первой и второй стадией заболевания нормализовались показатели серотонина, приближаясь к результатам, полученным при исследовании условно здоровых пациентов ($0,67 \pm 0,03$ и $0,54 \pm 0,04$ мкмоль/л, соответственно у мужчин и женщин). Эти данные свидетельствуют об эффективности проводимого лечения и являются прогностически значимыми для выздоровления больных.

После лечения у больных с третьей стадией опухолевого процесса содержание серотонина в сыворотке крови было также существенно снижено, однако оставалось значительно выше показателей условно здоровой группы наблюдения: $1,72 \pm 0,24$ и $1,85 \pm 0,17$ мкмоль/л, соответственно у мужчин и женщин, что может свидетельствовать о тяжести течения патологического процесса.

После проведенного лечения у больных с четвертой стадией онкологического процесса отмечалось лишь незначительное снижение данного показателя, что может указывать на неблагоприятное течение болезни.

Таблица 1.
Динамика содержания серотонина (мкмоль/л) в сыворотке крови больных КРР в зависимости от стадии патологического процесса

Стадия болезни, группа наблюдения	Количество больных (n)	Пол, (М±m), n			
		мужчины		женщины	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
2-я стадия	34	n=18 $3,42 \pm 0,12^*$	n=18 $0,73 \pm 0,08$	n=16 $3,61 \pm 0,24^*$	n=16 $0,72 \pm 0,06$
3-я стадия	161	n=104 $4,83 \pm 0,35^*$	n=104 $1,72 \pm 0,24^*$	n=57 $4,68 \pm 0,32^*$	n=57 $1,85 \pm 0,17^*$
4-я стадия	38	n=20 $5,74 \pm 0,48^*$	n=20 $4,15 \pm 0,56^*$	n=18 $6,12 \pm 0,47^*$	n=18 $4,83 \pm 0,36^*$
Условно здоровая группа	43	n=23 $0,67 \pm 0,03$		n=20 $0,54 \pm 0,04$	

Примечание: * – различия до и после лечения, а также с контролем достоверны, $p < 0,05$.

Содержание серотонина у больных с онкопатологией толстого кишечника в зависимости от места локализации патологического процесса не выявило существенных различий. Однако, следует отметить, что во всех случаях его уровни были значительно выше, чем в группе условно здоровых пациентов (табл. 2).

Сопоставление результатов исследования микробиоценоза толстого кишечника и содержания серотонина в сыворотке крови обнаружило сильную корреляционную зависимость ($R=0,98$) между стадией развития онкологического процесса и степенью формирования дисбактериоза. Наиболее высокие уровни серотонина установлены при 4-ой степени дисбактериоза и 4-ой стадии КРР, наиболее низкие концентрации данного биогенного моноамина определялись при первой степени дисбактериоза и первой стадии опухолевого процесса.

Таблица 2.
Содержание серотонина (мкмоль/л) у больных КРР в зависимости от локализации патологического процесса

Пол (n)	Локализация патологического процесса, (М±m), n					Условно здоровая группа, (М±m), n
	РПК	РСК	РСЛК	РПОК	РТК	
мужчины n=146	n=29 $3,81 \pm 1,72^*$	n=37 $3,92 \pm 1,51^*$	n=15 $4,12 \pm 2,31^*$	n=48 $3,62 \pm 1,72^*$	n=17 $3,93 \pm 2,31^*$	n=23 $0,67 \pm 0,03$
женщины n=93	n=25 $4,72 \pm 1,40^*$	n=25 $4,33 \pm 1,62^*$	n=12 $3,70 \pm 1,91^*$	n=18 $4,20 \pm 2,52^*$	n=13 $4,62 \pm 1,83^*$	n=20 $0,54 \pm 0,04$

Примечание: * – различия с контролем достоверны, $p < 0,05$.

Выводы

1. Концентрация биогенного моноамина серотонина в сыворотке крови больных КРР может быть использована как мониторинговый показатель диагностики стадии КРР и степени развития дисбактериоза толстого кишечника.

2. Уровни содержания серотонина в сыворотке крови больных КРР являются прогностически значимыми при определении степени тяжести заболевания и эффективности проводимого патогенетического лечения.

3. Повышение содержания в сыворотке крови серотонина может свидетельствовать о дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, нарушении медиаторной и модуляторной функций, сопряженных с кооперативным взаимодействием шишковидной железы, и отражает активацию трофотропных метаболических процессов в условиях развития КРР.

Литература

1. Верхатский Н. С. Обмен медиаторов при старении. Руководство по геронтологии.-М.: Наука, 1978. – С. 328-836.
2. Григорова И. А., Григоров Б. И., Погорелов В. Н. и соавт. Этиология и патогенетические механизмы модель-

ного атерогенеза. – Харьков: РИП «Оригинал», 1997. – 254 с.

3. Дубенко Е. Г. Атеросклероз сосудов головного мозга /начальные формы. – Харьков: ХГУ, 1989. – 168 с.
4. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Под ред. проф. В.В.Меньшикова. – М: Медицина, 1987. – С. 312-345.
5. Науменко Е. В., Попова Н. К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. – Новосибирск: Наука, 1975. – 213 с.
6. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР №535 от 22.04.1985.
7. Строев Е. А. Биологическая химия. – М.: Высшая школа, 1986. – 470с.
8. Хомуло П. С. Эмоциональное напряжение и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1982. – 152 с.
9. Atack C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin //Acta pharmacol et toxicol. – 1978. – V. 42. – P. 35-57.
10. Vandepitte J., Engbaek K, Piot P.B., Neock C. С. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии. Пер. с англ. Женева. ВОЗ, 1994. – С. 58-68.

Summary

PREDICTED SIGNIFICANCE OF SEROTONIN IN DIAGNOSIS OF ILLNESS STAGE AND EFFICIENCY OF PATHOGENETIC TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

Zhukov. V.I., Perepadya S.V., Vinnik Ju.A., Moiseenko A.S., Zaytseva O.V.

Key words: colorectal cancer, microbiocynosis, metabolic processes, monitoric diagnostic index, serotonin.

Under observation there were 239 patients with colorectal cancer at the age of 35 up to 76 with various anatomic localization of the development of pathologic process and different (I-IV) stages of the illness. Significant changes of intestine microbiocynosis profile are detected, correlation between the number of anaerobic and aerobic microorganisms, grampositive and gramnegative microflora are disordered. It was determined strong correlation dependence ($R=0,98$) between the stage of the process and the degree of formation of dysbacteriolysis. Results of research of serotonin content dynamic in patients blood serum indicated its high levels with dependence on illness stage, that can testify to prognosis significance of serotonin in diagnosis of severity of disease and efficiency using pathogenetic treatment.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,

Kharkiv National Medical University,

Lenin av., 4, Kharkiv, 61022

Матеріал надійшов до редакції 26. 05. 09

© Кайдашев И.П., Куценко Л.А., Солохина И.Л.
УДК 616-008.9

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЕ

Кайдашев И.П., Куценко Л.А., Солохина И.Л.

Научно исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

Ризик, пов'язаний із метаболічним синдромом, являється одним із факторів ураження серцево-судинної системи. Саме по цій причині метаболічний синдром на даний час розглядається як комплексний патологічний феномен кардіології. Сучасні дослідження направлені на серцево-мозкові судинні проблеми, пов'язані із метаболічним синдромом, їх патогенез, розповсюдженість, фактори ризику та основні патофізіологічні аспекти, такі як ожиріння, інсулінорезистентність, мікроальбумінурія, атерогенна дисліпідемія, гіпертензія, протромботичні процеси. Особлива увага приділяється профілактиці та комплексному фармакологічному лікуванню метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, активація симпатичної нервової системи, антигіпертензивне лікування, ожиріння.

Метаболический синдром (МС) – характеризуется сочетанием сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска. Этот синдром в настоящее время рассматривается как конкретный патологический феномен и широко обсуждается в медицинской и популярной литературе.

В большинстве случаев, люди с МС имеют следующие группы факторов риска:

- нарушения к толерантности к глюкозе и инсулиновой резистентности;
- абдоминальное (висцеральное) ожирение;
- атерогенная дислипидемия;
- гипертензия.

МС связан с важными сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска, поэтому его предупреждение и лечение является крайне важным. Превентивные мероприятия, включающие изменение образа жизни, являются обязательными. Кроме того, пациенты с МС требуют фармакологического лечения, обычно на протяжении всей жизни. Необходимо комплексное медикаментозное лечение, так как при этом требуют соответствующего лечения гетерогенные патофизиологические процессы.

МС является синдромом, характеризующимся последовательно возникающими и образующими комплекс несколькими сердечно-сосудистыми и

метаболическими факторами риска, связанными с комплексным профилем патофизиологических явлений и симптомов. По этой причине все попытки предупредить или корректировать МС посредством вмешательств являются комплексными и трудно оцениваемыми количественно.

Перечислим наиболее значимые составляющие МС:

- снижение толерантности к глюкозе и увеличение инсулинорезистентности;

- абдоминальное (висцеральное) ожирение;
- атерогенная дислипидемия;
- гипертензия.

Комбинация факторов риска была охарактеризована 1988 году как синдром Х. Этот термин не нужно смешивать с синдромом Х в кардиологии, который характеризуется миокардиальной ишемией /стенокардией в результате окклюзии или сужения многочисленных мелких коронарных артерий у пациентов при отсутствии или недостатке значительных повреждений крупных коронарных сосудов.

Вторично к первичному термину «синдром Х», были предложены другие: «синдром инсулинорезистентности», «синдром Ривенса» и «метаболический кардиоваскулярный синдром».

Традиционно МС и связанные с ним проблемы считались состоянием, относящимся к клинике внутренних болезней и ее соответствующим субдисциплинам, таким как ожирение, диабетология, липидный метаболизм и гипертензия. Однако, нужно отметить, что риск, связанный с МС, тесно связан с поражением сердечно-сосудистой системы. По этой причине МС в настоящее время рассматривается в качестве определенного патологического феномена, имеющего высокую важность в кардиологии. Поэтому современные исследования направлены на сердечно-мозговые сосудистые проблемы, связанные с МС. Особое внимание уделяется комплексному фармакологическому лечению МС.

Номенклатура и определения

Сегодня достаточно популярны два определения МС данные ВОЗ и Национальной образовательной программой по холестерину (NCEP), которые схожи между собой (табл. 1).

Таблица 1.
Диагностика метаболического синдрома в соответствии с критериями NCEP и ВОЗ

NCEP (преимущественно используемые в США) (АРФ III критерия)	
Уровень глюкозы в плазме (натощак)	> 6,1 ммоль/л или 110 мг/дл
Гипертриглицеридемия: - триглицериды плазмы - нижняя граница липопротеидов высокой плотности: мужчины женщины	> 1,7 ммоль/л или 150 мг/дл < 1,0 ммоль/л или 40 мг/дл < 1,3 ммоль/л или 50 мг/дл
Кровяное давление	> 130/85 мм рт. ст. или необходимо лечение антигипертензивными препаратом
Центральное (абдоминальное, висцеральное) ожирение - абдоминальная окружность (по талии): мужчины женщины	 > 102 см > 88 см
ВОЗ	
Уровень глюкозы в плазме	> 6,1 ммоль/л
плюс два из следующих критериев	
Индекс массы тела (ИМТ)	>30 кг/м ²
Соотношение талия/бедра	> 0,9, отражает центральное (абдоминальное, висцеральное) ожирение
Гиперлипидемия: - уровень триглицеридов плазмы - уровень липопротеидов высокой плотности	> 1,69 ммоль/л < 0,9 ммоль/л
Кровяное давление	> 140/90 мм рт. ст. или необходимо лечение антигипертензивными препаратом
Экскреция альбумина с мочой, или соотношение альбумин/креатинин	≥ 20 мкг/мин > 30 мкг/кг

Общепринятое мнение, что NCEP критерии более приемлемы для использования в повседневной практике, тогда как критерии, рекомендованные ВОЗ, удобны для исследовательских целей [1-3].

Вовлечение экскреции альбумина с мочой в критерии ВОЗ отражает развитие взглядов, что этот фактор риска не только связан с нефрологией, но должен также рассматриваться в качестве чувствительного критерия для сердечно-сосудистых заболеваний в общем [4].

Распространенность и факторы риска МС

МС имеет высокую распространенность в популяции; например, исследования, проведенные в популяции северной Америки и Европы, демонстрируют что 15-20% популяции страдают этим заболеванием. Распространенность в некоторой степени зависит от пола (выше у мужчин) и значительно зависит от возраста, достигая более 40% у субъектов в возрасте старше 50 или 60 лет. Так как все его компоненты являются сердечно-сосудистыми факторами риска, МС предсказуемо связан с повышенной вероятностью сердечно-сосудистой смертности или фатальных событий. При этом отдельные факторы риска действуют синергично, усиливая влияния друг друга, делая общий риск МС чрезвычайно высоким. На Северо-Американском континенте, МС связан удвоенным риском сердечно-сосудистой патологии по сравнению с лицами без МС. Подобные же данные сообщаются исследователями в Европе [1-3].

МС особенно связан с повышенной смертностью в результате ишемической болезни сердца [5]. МС также связан с увеличенным распространением субклинического повреждения органов, таких как микроаль-

буминурия, которая является диагностическим компонентом ВОЗовских критериев определения МС. Недавно, стало очевидным, что подобным критерием может служить электрокардиографическая гипертрофия, которая часто встречается при МС, даже когда лица не имеют повышения артериального давления миокарда левого желудочка.

Патофизиологические аспекты и их последствия

Мы коротко охарактеризуем отдельные компоненты МС, включая их патогенез и последствия.

Ожирение

Ожирение, в особенности абдоминальный или висцеральный тип, является одним из основных компонентов МС. Кроме косметической проблемы, ожирение является патологическим процессом с потенциально серьезными последствиями, такими как снижение толерантности к глюкозе, диабета 2 типа, гипертензии, коронарной болезни сердца и поражения суставов [6].

Инсулинорезистентность

Повышенные уровни инсулина плазмы, снижение толерантности к глюкозе и в конце концов сахарный диабет 2 типа являются важными характеристиками МС. Большинство исследователей считают инсулинорезистентность основным патологическим процессом при МС (рис. 1). Кроме снижения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность признана причинно-связанной с гипертензией, микроальбуминурией, атерогенной дислипидемией и гиперактивностью симпатической нервной системы, также вовлекается эндотелиальная система, через ее эффектор окись азота (NO).



Рис. 1. Патогенез и развитие сосудистых заболеваний

Микроальбуминурия

Является ранним маркером поражения почек, часто наблюдаемым у пациентов с МС. Она считается характерным критерием МС в соответствии с определением ВОЗ. Микроальбуминурия считается маркером и предсказуемым фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в более общем виде [4].

Атерогенная дислипидемия.

МС часто сопровождается значительным увеличением уровня плазменных липидов, таких как липопротеиды низкой плотности (маленькие частички с высокой плотностью, которые обладают высоким атерогенным потенциалом) и триглицериды, а также сниженная фракция липопротеидов высокой плотности (липидная триада). Эта липидная триада, которая является характерной МС, является важным атерогенным фактором, а высокий уровень триглицеридов является симптоматическим. Принимая во внимание часто возникающее абдоминальное ожирение, был предложен термин «гипертриглицеридемическая талия».

Сам по себе, высокий уровень липопротеинов низкой плотности считается независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. В значительной мере допускается, что существует причинное взаи-

мотношение между атерогенной дислипидемией и инсулиновой резистентностью [7].

Гипертензия

Диагностируется часто у пациентов с МС. В общем большинством исследователей, гипертензия в настоящее время считается важным фактором риска, связанным с инсулинорезистентностью. Ожирение вносит значительный вклад в развитие повышенного артериального давления [8].

Протромботические процессы

Пациенты с инсулиновой резистентностью часто проявляют повышенную тенденцию к артериальному тромбозу и сосудистому воспалению. Различные процессы могут вносить вклад в это протромботическое состояние, такие как эндотелиальная дисфункция, усиленная агрегация тромбоцитов, окисление холестерина липопротеинов низкой плотности, активация фактора VII и увеличенные концентрации в плазме факторов II, IX, и X. Предметом дискуссий является важность роли рецептора активирующего пролиферацию пероксисом α (ППАР- α) в качестве актуального регулятора внутриклеточного и внеклеточного липидного метаболизма [1-4].

Протромботическое состояние усилит образование тромба после разрыва атеросклеротической

бляшки подобно тому как это бывает при остром коронарном синдроме (ОКС).

Активация симпатической нервной системы

Предполагается, что развитие МС может быть связано с увеличенной активностью симпатической нервной системы. Ожирение по висцеральному типу, например, сопровождается увеличенным количеством симпатических импульсов направленных к скелетно-мышечной ткани, которые могут возникать у индивидуумов с нормальным и повышенным давлением. Более того увеличенное число симпатических импульсов симпатических импульсов к поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани, а также увеличенный уровень норадреналина плазмы или норадреналина, выделенного из нейро-эффекторных соединений в плазму, наблюдался при эссенциальной гипертензии, даже когда кровяное давление незначительно увеличивается. МС связан с маркерами симпатической гиперактивности, такими как увеличенная частота сердечных сокращений и увеличенное проведение по симпатическому нерву к мышце.

Механизмы, ответственные за симпатическую активацию, сопровождающую МС, еще не раскрыты в деталях. Тем не менее очевидно, что гиперинсулинемия, может играть основную роль, так как инсулин является мощным стимулятором симпатической нервной активности. Напротив, симпатическая нервная система может изначально вызывать инсулинорезистентность через ее сосудистые эффекты, такие как вазоконстрикция [9,10,11]. Более того, другие факторы, такие как лептин, эндотелиальная система, а также возникновение апноэ (остановки дыхания) во сне (часто наблюдаемых у тучных субъектов) отмечаются как важные факторы, вносящие вклад в симпатическую гиперактивность при МС.

Профилактика и основные подходы к лечению

Профилактика является решающим подходом для устранения различных факторов риска, связанных с МС. Предупредительный подход используется для практически всех важных компонентов МС, таких как снижение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гиперлипидемия и гипертензия. Общими словами, рекомендуемые изменения в образе жизни снижают риски отмеченных выше патофизиологических процессов. Соответственно, в качестве профилактических мероприятий рекомендуется:

1) Ожирение, снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа: коррекция избыточного веса (средиземноморская диета: меньшее употребление насыщенных жиров, употребление меньшего количества калорий, снижение потребления алкоголя, увеличение регулярной физической активности).

2) Гиперлипидемия: коррекция избыточного веса, повышенная физическая активность.

3) Гипертензия: коррекция избыточного веса, увеличение физической активности, умеренность в употреблении соли (Na^+) и алкоголя.

Общей рекомендацией является немедленный отказ от курения. Приведенные выше данные обосновывают точку зрения, что МС является заболеванием образа жизни. И так как многие пациенты не могут сменить образ жизни и следовать приведенным рекомендациям, то огромному большинству пациентов с

МС, требуется медикаментозное лечение, обычно на протяжении всей их жизни.

Медикаментозное лечение и метаболический синдром

Общие аспекты. Превентивные мероприятия, как обсуждалось в предыдущей главе, должны всегда оставлять первичный подход во вмешательстве у пациентов с МС. На практике этот подход редко является успешным. Хорошо известно, как трудно проводить коррекцию избыточного веса в течении длительного времени. Подобные проблемы относятся и к профилактическому подходу к гипертензии и сахарному диабету 2 типа. Соответственно, огромное большинство пациентов с гипертензией и/или сахарным диабетом 2 типа требуют фармакологического лечения, несмотря на профилактические инновации и совершенствование образа жизни.

Руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний обычно в малой мере относятся к МС [13]. Перспективным подходом является интенсивное вмешательство на основе фармакотерапии [14].

Ожирение

Изменения образа жизни составляют основную задачу в управлении избыточной массой тела и ожирением. Этот подход может подкрепляться терапией пищевого поведения, уменьшением объема желудка (введение надувных баллонов, перевязывание и т.д.). В экстремальных случаях, могут учитываться хирургические подходы с более инвазивными технологиями. Целью хирургии при экстремальном ожирении и его последствий является обычно достижение эффекта на данное время. Однако, хирургическое вмешательство не лишено риска и тем самым его применение ограничено при экстремальных случаях ожирения [12,15,16].

Удаление избыточного абдоминального жира посредством липосакции уменьшает ожирение, но она не уменьшает инсулинорезистентность и другие метаболические параметры МС. Фармакологическое лечение ожирения после некоторого забвения переживает свой повторный расцвет. В большинстве Европейских стран два препарата были зарегистрированы два препарата сибутрамин и орлистат. Их эффективность в течении длительного приеме не велика. Метформин, антидиабетический препарат типа бигуанида не относится к препаратам против ожирения, но применение у больных сахарным диабетом 2 типа приводит к уменьшению массы тела. Новый подход в медикаментозном лечении ожирения может заключаться в назначении антагонистов каннабиоидных рецепторов мозга, которые участвуют в контроле энергетического баланса и веса тела [17,18]. Римо-набант, селективный блокатор CB_1 -рецепторов, является препаратом, который снижает вес тела и также понижает сильную тягу к курению у зависимых лиц. Тем не менее требуется установить четкое место антагонистов каннабиоидных рецепторов в терапии ожирения.

Снижение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и сахарный диабет 2 типа

На предыдущего предыдущего времени сахарный диабет 2 типа и, по-сути - если его предшествующая стадия, инсулинорезистентность и снижение толерантности к глюкозе лечились посредством следующих

общих принципов: коррекция избыточного веса, главным образом путем мероприятий, связанных с диетой, оральные антидиабетические препараты.

Еще недавно инсулиноterapia находила высокое применение в качестве дополнительного мероприятия. В сравнении с классическими пероральными антидиабетическими препаратами (толбутамид и соответствующие производные сульфонилмочевины, глиниды и акарбоза) бигуаниды, метформин вызвал повышенное внимание благодаря его способности повышать чувствительность рецепторов к инсулину. По этой и другим причинам метформин считается препаратом выбора при МС [19]. Глитазоны, такие как пиоглитазон и розиглитазон, представляют собой более новый тип препаратов, повышающих чувствительность к инсулину [20]. Они снижают инсулинорезистентность путем активации подтипа γ активирующего пролиферацию пероксисом. Сейчас ведутся клинические исследования возможности применения глитазонов в лечении МС [20].

Так как инсулинорезистентность в настоящее время признается важной патогенетической основой различных компонентов МС, то необходимо четко выделить фармакодинамический профиль антидиабетических и других кардиологических препаратов при МС. Как суммировано в таблице 2, различные препараты по-разному влияют на уровень инсулинорезистентности.

Гипертензия

Принимается во внимание истинно повышенный риск возникновения сердечно-сосудистой патологии у больных с МС, а также с сахарным диабетом 2 типа, рекомендован жесткий контроль кровяного давления до уровня 130/85 мм.рт.ст. или даже ниже. Лечение гипертензии проводится на основе недавно установленного руководства, такого как ESH/ESC 2003 [14]. Пять категорий антигипертензивных средств были предложены в качестве лечения первой линии (табл.3).

Таблица 2.
Влияние сердечно-сосудистых и антидиабетических лекарств на инсулинорезистентность

Лекарственные препараты	Эффекты на инсулинорезистентность (ИР)	Детали
Тиазолидиндионы (глитазоны)	ИР ↓ (благоприятно)	Агонисты ППАР- γ образование глюкозы в печени ↓
Метформин	ИР ↓ (благоприятно)	
α_1 –адренорецепторные антагонисты, например, доксазозин	ИР ↓ (благоприятно)	
Антагонисты Са	Слабый эффект нет прямого эффекта (нейтральный)	
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ИР ↓ (благоприятно)	Возможно, через ангиотензин II / эндотелин
Антагонисты рецептора ангиотензина II	Нет эффекта	
Исключение: тельмисартан	ИР ↓ (благоприятно)	Агонизм ППАР- γ -рецептора
Тиазидные диуретики	ИР ↑ (неблагоприятно)	↓высвобождение панкреатического инсулина
β -блокаторы	ИР ↑ (неблагоприятно)	
Антигипертензивные средства центрального действия (клонидин, α -метил –ДОФА, моксонидин, рилменидин)	ИР ↓ (возможно) слабые эффекты	Через депрессию симпатической нервной системы

Недавняя обзорная статья [21] обсуждала метаболический синдром в плане диабетогенного действия различных групп антигипертензивных препаратов. В этом контексте были определены «более старые» и «современные» антигипертензивные препараты. Тиазидные диуретики и β -блокаторы были классифицированы как «более старые» антигипертензивные агенты. Напротив, антагонисты Са, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина-II 1 типа считали «современными» антигипертензивными лекарствами. Обе категории антигипертензивных средств сравнивались посредством мета-анализа, включая 7 клинических исследований на 58,010 пациентах. Особое внимание

уделялось в первые возникшему диабету. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина-II снижали число новых случаев диабета на 20%, тогда как антагонисты Са – до 16%. Напротив, «более старые» антигипертензивные средства значительно повышали возникновение новых случаев диабета.

Что касается антигипертензивных средств, изучаемых у пациентов с МС, представляет интерес AZPIN. В этой работе проводились клинические исследования, в которых пациенты с артериальной гипертензией и МС лечились двумя различными комбинациями препаратов [21]:

- гидрохлоротиазид + атенолол (а);
- кандесартан + фелодипин (в).

Таблица 3.
Несколько категорий антигипертензивных препаратов, рекомендуемых как линия первого выбора в руководствах ESH/ESC 2003

Первого выбора	- тиазидные диуретики, - бета-блокаторы, - антагонисты Са, - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, - антагонисты рецептора ангиотензина II.
Другие лекарства	- антагонисты α_1 – адренорецепторы (α_1 -блокаторы), - антигипертензивные средства центрального механизма действия, через центральные α_2 и/или центральные имидазолиновые (I_2 -рецепторы).

Обе программы лечения вызвали удовлетворительный и сравнимый контроль артериального давления. Интересно, что лечение комбинацией диуретика и β -блокатора связывалось со значительно большим числом новых случаев диабета 2 типа, и сопровождалось со значительно более высоким уровнем триглицеридов в плазме. Напротив, лечение комбинацией кандесартана и фелодипина не сопровождалось никакими значительными метаболическими / эндокринными изменениями, но вызывало такую же степень снижения артериального давления.

Исследование AZPINE обосновано предположило, что тиазиды, β -блокаторы и их комбинация могли неблагоприятно влиять на течение МС. Эта проблема не возникает с комбинацией ангиотензиновых рецепторов + антагонист Са, которая может считаться метаболически нейтральной или даже относительно благоприятной.

Благоприятным может быть комбинированное действие блокатора ангиотензиновых рецепторов телмисартана, который также повышает чувствительность к инсулину вследствие ППАР- γ -стимулирующей активности [30]. Клиническое значение такое сочетание активности еще требует уточнения.

Таким образом, потенциальное диабетогенное действие классических антигипертензивных препаратов, таких как тиазидные диуретики и β -блокаторы, будет сужать область их применения у пациентов с МС, тогда как освободившуюся нишу займут современные препараты-ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты Са [23].

Бдаже без учета возникновения МС, необходимо учитывать, что молодые пациенты с гипертензией будут нуждаться в лечении в течении нескольких десятилетий. Соответственно, указанные выше современные антигипертензивные средства должны быть предпочтительнее по сравнению с метаболически неблагоприятными тиазидными диуретиками и β -блокаторами.

Атерогенная дислипидемия

Большинство пациентов с МС проявляют ожирением и имеют недостаточную физическую активность. Коррекция этих вредных факторов приводит к улучшению в липидном профиле. Тем не менее, значительный процент пациентов с МС дополнительно нуждается в лечении антигиперлипидемическими препаратами (антилипемические, гиполлипемические средства). В этом плане, лечение антилипемическими средствами будет обязательным у многих пациентов с гипертензией и/или сахарным диабетом, принимая во внимание, что МС подразумевает часто возникающее сочетание факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Управление гиперлипидемией у пациентов с МС производится с учетом тех же принципов, как и у пациентов без этого синдрома на основании аббераций плазменных липидов. Сегодня очень прочные позиции при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний занимают ингибиторы ГМ-коА-редуктазы (статины). Высокие уровни триглицеридов натошак у пациентов с МС требуют дополнительного использования фибратов и/или никотиновой кислоты либо ее производных, но дальнейшее использование статинов и фибратов у таких пациентов остается под вопросом [24,25].

Гиперкоагуляция (протромботическое состояние)

Обычно активация свертывания крови должна компенсироваться применением антикоагулянтных или антитромбоцитарных препаратов. Наиболее широко на сегодня применяется ацетилсалициловая кислота (аспирин, АСА), классическое протитромбоцитарное средство. Согласно выводам Фремингемского исследования аспирин с целью профилактики должен применяться у пациентов с риском развития коронарного события $\geq 10\%$ [26].

Хроническое воспаление у пациентов с МС

Уровень С-реактивного белка ≥ 3 мг/л расценивается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с Фремингемской шкалой этот уровень С-реактивного белка связан с риском развития коронарной болезни сердца у 10% до 20% пациентов в течении 10 лет. Пациенты с МС и повышенным уровнем С-реактивного белка требуют соответствующих изменений образа жизни, лечение аспирином в низких дозах и, при необходимости, коррекции повышенных уровней липидов [12].

Выводы

В настоящее время МС диагностируется как комбинация факторов риска с сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых заболеваний. Не смотря на продолжающиеся дискуссии, МС рассматривается в качестве определенного патологического феномена.

Фармакологическая терапия требуется значительному проценту пациентов с МС, в дополнении к коррекции образа жизни. Все компоненты МС должны являться мишенями в индивидуальном лечении. Фармакологическая терапия ожирения проблематична и неоднозначна. Вероятно, новые возможности раскрываются целенаправленным воздействием на эндоканабиоидную систему организма с помощью антагонистов СВ₁ (карабиноидных рецепторов например, римонабанта). Хотя снижение уровней глюкозы плазмы с помощью оральных антидиабетических агентов либо инсулина обычно успешно, осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа, продолжают оставаться проблемой. Лечение дислипидемии, в особенности статинами, подтверждено широкомаштабными клиническими исследованиями в том числе у пациентов с МС.

Мнения медицинского сообщества пофармакологическому лечению гипертензии у пациентов с МС изменились в течении прошлого десятилетия. Принимая во внимание возможное диабетогенное действие тиазидных диуретиков и β -блокаторов, возникает вопрос, будут ли подвержены молодые пациенты-гипертоники неблагоприятному влиянию этих классических антигипертензивных агентов в течении нескольких десятилетий? Более новые антигипертензивные лекарства, особенно ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензина II, а также антагонисты кальция, на сегодня становятся предпочтительными антигипертензивными средствами.

Литература

1. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365:1415-28.
2. Grenrodic S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., et al. Definition of metabolic syndrome. Circulation 2004; 109:433-8.
3. Dandona P., Ajada, Chadhuri A., et al. Metabolic syndrome. Circulation 2005; 111:1148-54.

4. Pedrinelli R., Dell'Olmo G., Penno G., et al. Microalbuminuria, a parameter independent of metabolic influences in hypertensive men. *JHypertens* 2003;21:1163-9.
5. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S., et al. Impact of metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-50.
6. Isomaa B. A major health hazard; the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003; 73:2395-411.
7. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch. Int. Med.* 2004; 164:1066-76.
8. Cuspidi C., Meani S., Fusi V., et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertension. *J Hypertens* 2004; 22:1991-8.
9. Egan B.M., Julius S. Role of sympathetic overactivity in the pathophysiology of the metabolic syndrome. *Dialogues Cardiovasc Med.* 2004; 9:143-57.
10. Anderson E.A., Balon T.W., Hoffmann R.P., et al. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992; 19:62-9.
11. Masuko K., Mikami H., Ogiwara T., et al. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am. J. Hypertens* 1997; 10:77-83.
12. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C., et al. Clinical management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109:551-6.
13. De Bakker G., Ambrosioni E., Borch-johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint Task Force of European and other Societies on Cardio-vascular Disease in Clinical Practice. *Eur.J. card. Rehab.* 2003; 10:S1-S78.
14. Guidelines Committee. European Society of Hypertension. European society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J.Hypertens.* 2003; 21:1011-53.
15. Rahnouni K., Correia M.G., Haynes W.G., et al. Obesity-associated hypertension. *JHypertension* 2005; 45:9-14.
16. Scheen A., J. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2003; 63:1165-84.
17. Meijboom L.J. The endocannabinoid system: a new therapeutic target for multi-risk factor management. *Neth. Heart J.* 2004; 12 (suppl);29-30.
18. Van Gaal L.F., Rissanen A.J., et al. Effects of cannabinoid-1-receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389-97.
19. Hundal R.S., Inzucchi S.E. Metformin. *Drugs* 2003; 63:1879-94.
20. Yki-jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl. J. Med.* 2004;351:1106-18.
21. Opie L.H., Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J. Hypertens.* 2004;22:1453-8.
22. Schupp M., Clasen R., Unger Th., Kinzinger U. Angiotensin type I receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- γ -activity. *Circulation* 2004; 109:2054-7.
23. Ruilope L.M., Segura J., Schiffrin E. ACE-inhibition of angiotensin receptor blockade: which should we use in diabetic patients. *J. rennin Angiotensin-Aldosterone system* 2003;4:74-9.
24. Low M.R., Mald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326.
25. Vrečer M., Turk S., Drinovec J., Mrhat A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int. Clin. Pharmacol. Ther.* 2003;41:567-77.
26. Pearson T.A., Blair S.M., Daniels S.R., et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002; 106:388-91.

Summary

THE METABOLIC SYNDROME – BACKGROUND AND TREATMENT

I.P. Kaidashev, L.A. Kutsenko, I.L. Solokhina.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, sympathetic activity, antihypertensive drugs, obesity.

Risks associated with metabolic syndrome are highly relevant with respect to the cardio-vascular systems. For this reason metabolic syndrome, now widely recognized as complex pathological entity in cardiology. The present survey is directed towards the cardio-cerebrovascular problems associated with metabolic syndrome, their pathological, prevalence, risk factor and basic pathophysiological aspects such as obesity, insulin resistance, microalbuminuria, atherogenic dyslipidemia, hypertension, prothrombotic processes. Special attention will be paid to the prevention and highly complex pharmacological treatment of metabolic syndrome.

Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology,
Ukrainian Ministry of Health Public Service,
Ukrainian Medical Stomatological Academy

Матеріал надійшов до редакції 18.09.09

© Потабенко С.В., Горбач Т.В.
УДК 616.12-008.331.1-008

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І СТАН СИСТЕМИ ГЕНЕРАЦІЇ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Потабенко С.В., Горбач Т.В.

Харківський національний медичний університет м. Харків

В статті проаналізовані взаємозв'язки між компонентами метаболічного синдрому та системою генерування оксиду азоту. Найбільш суттєві зміни виявлені відносно активності індуцибельної NO-синтази. Рівень індуцибельної NO-синтази був вище у хворих на гіпертонічну хворобу, ніж у практично здорових осіб, а серед хворих на гіпертонічну хворобу - вище в групі пацієнтів з метаболічним синдромом. Відповідно до отриманих даних, основними детермінантами активності індуцибельної NO-синтази є центральне ожиріння та високе артеріальне тиснення.

Ключеві слова: метаболічний синдром, система генерування оксиду азоту, індуцибельна NO-синтаза.

Вступ

Метаболічний синдром (відомий також під назвами синдром Х або синдром інсулінорезистентності) об'єднує низку метаболічних та кардіоваскулярних порушень, які тісно пов'язані з порушенням чутливості тканин до інсуліну. Інсулінорезистентність потенціює розвиток ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [1,2]. Втім, до числа сучасних критеріїв метаболічного синдрому (МС) не входить визначення інсулінорезистентності. Це пов'язано з тим, що «золотим» стандартом для виявлення чутливості до інсуліну є технічно складний еуглікемічний гіперінсуліновий клемп-тест. Тому, епідеміологічні дослідження базуються на використанні критеріїв, які більш доступні в практиці.

На теперішній час низкою авторитетних медичних організацій було запропоновано декілька варіантів діагностичних критеріїв МС. До них входять критерії експертів всесвітньої організації охорони здоров'я (1998), критерії європейської групи по дослідженню інсулінорезистентності (1999), критерії експертної комісії національної (північноамериканської) виховальної програми з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії у дорослих (2001), критерії американської асоціації клінічних ендокринологів (2003), критерії міжнародної федерації діабету (2005) [3,4,5,6,7]. Саме останні, найбільш сучасні рекомендації міжнародної федерації діабету -International Diabetes Federation (IDF), були обрані для проведення нашого дослідження. Дані критерії включають:

1. Центральне ожиріння: збільшення окружності талії >94 см у чоловіків і >80 см у жінок (дані критерії рекомендовані для європейців).
2. Підвищений рівень тригліцеридів (ТГ): > 1,7 ммоль/л.
3. Низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ): <1,03 ммоль/л у чоловіків і <1,29 ммоль/л у жінок, або терапія з приводу дисліпідемії.
4. Високий артеріальний тиск (АТ): систолічний АТ >130 мм рт. ст. або діастолічний АТ >85 мм рт. ст., або терапія з приводу артеріальної гіпертензії.
5. Підвищений рівень глюкози натще: >5,6 ммоль/л, в тому числі цукровий діабет.

Для діагностики МС за критеріями IDF вважається достатнім наявність центрального ожиріння та двох будь-яких інших критеріїв. Ендотеліальна дисфункція характеризується дисбалансом між вазоконстрикторною та вазодилаторною системами організму. Ендотеліальна вазодилатація є захисним механізмом,

який запобігає розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Агентом, що забезпечує дилатацію судин є оксид азоту (NO) - дуже нестійка речовина. Тому, оцінка ефективності вазодилатації, що опосередкована оксидом азоту, полягає у визначенні його стабільних метаболітів NO^2 та NO^3 . Зважаючи на те, що синтез NO відбувається за допомогою специфічних NO-синтаз, інтерес викликають фактори, які здатні впливати на їх активність. Існують відомості, що такими факторами можуть бути вік, паління, гіперхолестеринемія, цукровий діабет [8].

Враховуючи, що дисліпідемія і гіперглікемія входять до числа критеріїв МС, аналіз внеску окремих компонентів синдрому у розвиток ендотеліальної дисфункції набуває важливого значення.

Мета даного дослідження полягала у визначенні зв'язку між ендотеліальною вазодилатацією і різними компонентами МС у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження були включені 118 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) у віці від 34 до 67 років ($58,6 \pm 6,1$), з них 85 жінок і 33 чоловіки. У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб з нормальним артеріальним тиском, порівнянних із хворими відносно статі і віку.

Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2007). Вимірювання окружності талії проводилося сантиметровою стрічкою на рівні гребенів клубових кісток. Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) проводився за формулою: $\text{ІМТ}(\text{кг}/\text{м}^2) = \text{маса тіла}(\text{кг}) / \text{зріст}(\text{м})^2$.

Збір крові для дослідження проводився в ранкові часи за умов виключення з раціону харчування протягом 3 днів продуктів з надмірним вмістом нітритів, нітратів, жирів. При біохімічному аналізі визначалися ХСЛПВЩ, ТГ та глюкоза. Для оцінки системи генерування оксиду азоту спектрофотометричним методом визначалися NO_2 та NO_3 , ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), індуцибельна NO-синтаза (iNOS).

Статистичний аналіз результатів здійснювався за допомогою параметричних методів: тесту Ст'юдента та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнту Пірсона, а у разі невідповідності даних нормальному розподілу - за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнту Спірмена. Дані представлені у вигляді середнього значення й стандартного відхилення ($M \pm SD$) та кое-

фіцієнту- кореляції г. Критерієм вірогідності відмінностей або зв'язків між групами даних визнавався коефіцієнт статистичної значимості (p) <0,05.

Результати та їх обговорення

Серед хворих на ГХ більшість показників, що входять до критеріїв МС, були вищими за відповідні дані в групі контролю. Зокрема, це стосувалося систолічного та діастолічного артеріального тиску (що цілком зрозуміло враховуючи наявність артеріальної гіпертензії у хворих), окружності талії та рівня тригліцеридів (табл. 1).

Таблиця 1.

Порівняльна характеристика показників, які є критеріями МС у хворих на ГХ та в осіб з контрольної групи.

Показник	Хворі на ГХ N=118	Контрольна група N=20	p
САТ (мм рт. ст.)	172±20	124±7	<0,001
ДАТ (мм рт. ст.)	104±11	79±5	<0,001
Окружність талії (см)	92±11	80±13	<0,001
ТГ (ммоль/л)	1,57±0,89	1,06±0,43	<0,001
ХСЛПВЩ (ммоль/л)	1,24±0,51	1,39±0,38	=0,29
Глюкоза (ммоль/л)	4,72±0,83	4,52±0,69	=0,36

При аналізі системи генерації оксиду азоту було з'ясовано, що рівень стабільних метаболітів оксиду азоту і ендотеліальної NO-синтази суттєво не відрізнялися в групі хворих на ГХ і контрольній групі. Вірогідні відмінності були виявлені лише між рівнями індукційної NO-синтази (табл. 2).

Таблиця 2.

Порівняльна характеристика показників системи генерації NO у хворих на ГХ та в осіб з контрольної групи

Показник	Хворі на ГХ N=118	Контрольна група N=20	p
NO ₂ (мкмоль/л)	14,85±5,97	13,55±2,81	=0,34
NO ₃ (мкмоль/л)	21,83±7,74	23,33±2,80	=0,39
eNOS (пмоль/хв х мг)	0,77±0,13	0,77±0,04	=0,91
iNOS (пмоль/хв х мг)	0,58±0,09	0,20±0,09	<0,001

Існують численні докази наявності ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ. При цьому, поряд зі зниженням продукції оксиду азоту, у багатьох випадках спостерігається її підвищення завдяки гіперпродукції iNOS. На відміну від eNOS та нейрональної NO-синтази (nNOS), активність яких присутня в тканинах постійно, експресія iNOS відбувається лише під впливом прозапальних факторів та ендотоксинів [9].

На перший погляд здається парадоксальним наявність негативного та позитивного ефектів NO на одному метаболічному напрямку. Але слід враховувати, що iNOS здатна генерувати оксид азоту у значно більшій кількості та протягом значно тривалішого періоду часу ніж eNOS та nNOS. В цій ситуації, надмірна

кількість NO активно реагує з киснем формуючи потужний оксидант ONOO⁻ та пригнічує природний клітинний захист. Низька молекулярна маса та висока ліпофільність молекул NO та ONOO⁻ сприяє їх швидкої дифузії до сусідніх клітин, інфільтрації адипоцитів і міоцитів [10].

Метаболічний синдром за критеріями IDF було виявлено у 94 (79%) хворих на ГХ і у 7 (35%) осіб з групи контролю. Висока частота виявлення МС в даному дослідженні може пояснюватися тим, що на відміну від попередніх рекомендацій, де центральному ожирінню відповідали окружність талії у чоловіків >102 см, а у жінок >88 см [5], за критеріями IDF наявність центрального ожиріння визначається за більш жорстким етнічно обґрунтованим принципом.

Основним критерієм, за яким були виявлені вірогідні відмінності між пацієнтами з гіпертонічною хворобою і метаболічним синдромом, був показник окружності талії (табл. 3).

Таблиця 3.

Порівняльна характеристика показників, які є критеріями МС у хворих на ГХ після розподілу на групи відповідно до наявності МС.

Показник	Хворі з МС N=94	Хворі без МС N=24	p
САТ (мм рт. ст.)	174,6±20	165,9±16	=0,06
ДАТ (мм рт. ст.)	104±11	100±12	=0,10
Окружність талії (см)	95±11	82±7	<0,001
ТГ (ммоль/л)	1,61±0,92	1,40±0,76	=0,30
ХСЛПВЩ (ммоль/л)	1,25±0,52	1,21±0,47	=0,69
Глюкоза (ммоль/л)	4,73±0,82	4,71±0,88	=0,93

Привертає увагу той факт, що показники САТ у хворих з МС суттєво перевищували відповідні дані у хворих на ГХ без МС. Ця тенденція з певними обмеженнями може бути пояснена наявністю зв'язку між метаболічним синдромом і атеросклерозом, який, як відомо, сприяє зростанню пульсового артеріального тиску.

При аналізі показників системи генерації NO після розподілу хворих на групи відповідно до наявності МС, було з'ясовано, що вірогідні відмінності між групами знов містилися у значеннях iNOS (табл. 4).

Таблиця 4.

Порівняльна характеристика показників системи генерації NO у хворих на ГХ відповідно до наявності МС.

Показник	Хворі з МС N=94	Хворі без МС N=24	p
NO ₂ (мкмоль/л)	14,74±6,07	15,25±5,71	=0,71
NO ₃ (мкмоль/л)	21,66±8,13	22,47±6,05	=0,65
eNOS (пмоль/хв х мг)	0,78±0,13	0,73±0,15	=0,09
iNOS (пмоль/хв х мг)	0,59±0,09	0,54±0,10	<0,05

Таким чином, було з'ясовано, що серед хворих на ГХ підвищення iNOS спостерігалось саме в групі осіб

з метаболічним синдромом. Враховуючи, що в контрольній групі теж були виявлені особи з МС, певний інтерес представляв аналіз показників ендотеліаль-залежної вазодилатації в загальній групі осіб, що обстежені. За умов розподілу відповідно до наявності МС, було з'ясовано, що навіть в загальній групі зберігалася тенденція до збільшення активності iNOS у осіб з метаболічним синдромом: $0,56 \pm 0,13$ $\mu\text{моль/хв} \times \text{мг}$ в групі з МС ($N=101$) проти $0,42 \pm 0,19$ $\mu\text{моль/хв} \times \text{мг}$ ($N=37$). Крім того, в загальній групі обстежених осіб виявлено позитивні кореляційні зв'язки між iNOS та ІМТ ($r=0,19$, $p=0,03$), а також між iNOS та окружністю талії ($r=0,22$, $p=0,01$).

Ці дані певною мірою підтверджують результати експериментальних досліджень, в яких доведено, що хронічне запалення, яке асоційоване з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу, призводить до експресії iNOS у інсулінозалежних тканинах [11]. Таким чином, система синтезу NO може розглядатися в якості важливої ланки в патогенезі метаболічного синдрому. Серед компонентів МС з рівнем iNOS в загальній групі суттєво позитивно корелювали також САТ ($r=0,62$, $p<0,001$) і ДАТ ($r=0,57$, $p<0,001$), а окремо в групі хворих на ГХ, відповідно, САТ ($r=0,21$, $p=0,02$) і ДАТ ($r=0,19$, $p=0,03$).

Висновки

1. У пацієнтів з ГХ активність індукцибельної NO-синтази вірогідно більша ніж у осіб контрольної групи, при цьому рівні стабільних метаболітів NO не перевищують відповідні показники у практично здорових осіб.

2. Серед хворих на ГХ найбільша активність індукцибельної NO-синтази спостерігається у осіб з метаболічним синдромом.

3. З числа компонентів метаболічного синдрому основними детермінантами активності індукцибельної

NO-синтази виступають центральне ожиріння і високий артеріальний тиск.

Література

1. Ginsberg H.N., Huang L.S. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis // J Cardiovasc Risk. - 2000. - Vol. 7. - P. 325-331.
2. Steinberg H.O., Chaker H., Learning R., et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance // J Clin Invest. - 1996. - Vol. 97. - P. 2601-2610.
3. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. - 1998. - Vol. 15. - P. 539-553.
4. Balkau B., Charles M.A. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provisional report from the WHO consultation // Diabet. Med. - 1999. - Vol. 16. - P. 442-443.
5. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. - 2001. - Vol. 285. - P. 2486-2497.
6. American College of Endocrinology: insulin resistance syndrome (Position Statement) // Endocr. Pract. - 2003. - Vol. 9 (Suppl. 2). - P. 9-21.
7. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
8. Hayashi T., Matsui-Hirai H., Miyazaki-Akita A., et al. Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide: Implications in atherosclerosis associated with menopause and diabetes // PNAS. - 2006. - Vol. 103(45). - P. 17018-17023.
9. Elizalde M., Ryden M., van Harmelen V., et al. Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of nonobese and obese humans // J Lipid Res. - 2000. - Vol. 41. - P. 1244-1251.
10. Vallance P., Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. // Heart. - 2001. - Vol. 85. - P. 342-350.
11. Perreault M., Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle // Nat Med. - 2001. - Vol. 7. - P. 1138-1143.

Summary

METABOLIC SYNDROME AND STATE OF NITRIC OXIDE GENERATION SYSTEM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Potabenko S.V.

Key words: metabolic syndrome, nitric oxide generation system, inducible NO-synthase.

The correlations between components of metabolic syndrome and nitric oxide generation system were analyzed in this article. The most significant changes were observed concerning activity of inducible NO-synthase. The level of inducible NO-synthase was higher in hypertensive patients than in healthy person and among hypertensives - in patients with metabolic syndrome. According to obtained data the major determinants of inducible NO-synthase activity are central obesity and high blood pressure.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,
Kharkiv National Medical University,
Lenin av., 4, Kharkiv, 61022

Матеріал надійшов до редакції 21. 09. 09

© Перепадя С.В., Винник Ю.А., Жуков В.И., Перепадя О.В., Зайцева О.В., Моисеенко А.С.

УДК: 616.351-006-089

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

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

Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков

У сироватці крові 239 хворих на колоректальний рак віком від 35 до 76 років з різними стадіями (I-IV) захворювання виявлено певне збільшення рівнів продуктів окислення оксиду азоту: NO₂; NO₃; S-нітрозотіолу; ендотеліальної (eNOS) NO-синтази, а також одного з токсичних субстратів окислювального дезамінування амінокислот – аміаку. При IV стадії пухлинного процесу спостерігалось значне зниження активності ферменту eNOS, що може бути прогностичним показником несприятливого протікання хвороби. Отримані результати свідчать про спряженість активації вільнорадикальних процесів і розвитку ендогенної інтоксикації організму хворих на колоректальний рак.

Ключові слова: оксид азоту, NO-синтазна активність, колоректальний рак.

В последние годы в научной литературе появилось большое количество работ, свидетельствующих о важной роли оксида азота (NO) как полифункционального регулятора структурно-метаболических процессов [1,3,4,7]. Согласно современным представлениям, газообразный химический медиатор NO играет универсальную роль модулятора физиологических функций сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, мышечной, дыхательной, пищеварительной и других систем организма.

Оксид азота, вместе с тем, – потенциально токсическая молекула, которая может быть губительной как для клеток, включая раковые, так и для внутриклеточных патогенных микроорганизмов. Установлено, что цитотоксичность NO является результатом образования большого количества этих молекул и инициацией апоптоза [5]. Двойственность действия NO проявляется в его способности защищать клетку от апоптозных сигналов и вызывать апоптоз.

Будет ли молекула NO обладать цитотоксическими функциями или проявится её цитотоксичность, зависит от типа клетки, фазы её развития, биоэлектрического потенциала, локальной концентрации NO и других активных форм кислорода. В организме NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина, поэтому представляет большой интерес исследование свойств фермента NO-синтазы (NOS), точнее семейства NO-синтаз [6,8,9]. В настоящее время идентифицированы три изофермента NOS, которые названы в соответствии с тем типом клеток, где они были впервые обнаружены: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS), или макрофагальная (mNOS), и эндотелиальная (eNOS). Все изоформы NOS катализируют образование NO в ответ на рецепторную, химическую, биологическую или физическую стимуляцию.

Целью работы являлось изучение состояния NO-синтазной окислительной медиаторной системы у больных колоректальным раком и определение содержания в сыворотке крови токсичного продукта окислительного дезаминирования – аммиака.

Материалы и методы исследования

Клинически обследовано 239 больных колоректальным раком в возрасте от 35 до 76 лет, из них 146 мужчин и 93 женщины. В зависимости от формы развития рака толстого кишечника больные распределились следующим образом: рак прямой кишки (РПК)

выявлен у 29 мужчин и 25 женщин; сигмовидной (РСК) – у 35 мужчин и 25 женщин; слепой (РСЛК) – у 15 мужчин и 12 женщин; поперечно-ободочной (РПОК) – у 48 мужчин и 18 женщин; толстой (РТК) – у 17 мужчин и 13 женщин. Первая стадия опухолевого процесса определена у 6 пациентов (4 мужчин и 2 женщины); вторая – у 34 (18 мужчин и 16 женщин); третья – у 161 (104 мужчины и 57 женщин) и четвертая – у 38 пациентов (20 мужчин и 18 женщин) с неоперабельным течением новообразования. Группа сравнения включала 43-и условно здоровых пациента в возрасте от 40 до 65 лет (23 мужчины и 20 женщин), которые представляли контрольную группу наблюдения.

Программа исследования NO-синтазной окислительной системы предусматривала определение в сыворотке крови как больных, так и условно здоровых пациентов продуктов окисления оксида азота – нитритов (NO₂), нитратов (NO₃), S-нитрозотиола, эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) NO-синтазы, а также одного из токсичных субстратов окислительного дезаминирования аминокислот, биогенных моноаминов, амидов аминокислот (L-глутамин и L-аспарагин), пуриновых, азотистых оснований и др. – аммиака (NH₃). Содержание NO₂, NO₃, S-нитрозотиола и активности eNOS, и iNOS определялись в соответствии с методическими рекомендациями [2].

Аммиак в сыворотке крови исследовался методом ионообменной хроматографии на ионитах. После разделения аминокислот на ионитах регистрация их количества и NH₃ осуществлялась на автоматическом анализаторе аминокислот AAA-339 (Чехия). Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета программ «Биостатистика 4.03».

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что первая стадия КРР была установлена только у 6 пациентов (4 мужчины и 2 женщины), средние значения анализируемых показателей были рассчитаны совместно без разделения по полам (табл.1). Обнаружено повышение содержания в сыворотке крови метаболитов обмена оксида азота – нитритов, нитратов. По сравнению с условно здоровыми мужчинами и женщинами достоверных отличий в содержании S-нитрозотиола, а также активности eNOS и iNOS у больных не выявлено.

Таблица 1.

Состояние NO-синтазной окислительной системы у больных КРР при первой стадии опухолевого процесса.

Группа наблюдения (n)	Показатели, М±m					
	NH ₃ (нмоль/л)	NO ₂ (мкмоль/л)	NO ₃ (мкмоль/л)	S-нитрозотиол (ммоль/л)	eNOS (пмоль/мин ·мгбелка)	iNOS (пмоль/мин ·мгбелка)
Больные (n=6)	32,52±1,83*	18,43±1,26*	30,41±1,62*	0,29±0,04	0,88±0,07	0,32±0,05
Мужчины условно здоровые (n=23)	21,60±1,38	14,20±1,35	25,62±1,7	0,26±0,05	0,81±0,05	0,23±0,06
Женщины условно здоровые (n=20)	24,21±1,96	15,65±1,43	24,30±1,62	0,27±0,04	0,83±0,04	0,27±0,05

Примечание: * – различия с условно здоровыми достоверные, $p < 0,05$.

При второй и третьей стадиях развития опухолевого процесса отмечалось значительное увеличение содержания в сыворотке крови аммиака, нитритов, нитратов и активности фермента eNOS (табл. 2). Комплексная оценка окислительной системы оксида азота свидетельствовала о повышении уровня его депонирования в зависимости от стадии формирования патологического процесса и степени тяжести болезни. Так, при третьей стадии заболевания наблюдались высокие уровни в сыворотке крови S-нитрозотиола (как у мужчин, так и у женщин), превышающие таковые у условно здоровых пациентов в 2 раза. Результаты оценки состояния NOS-окислительной медиаторной системы указывают на развитие при КРР эндотоксемии, степень которой тесно сопряжена со стадией болезни, тяжестью тече-

ния патологического процесса и уровнем накопления в сыворотке крови основного продукта окислительного дезаминирования – аммиака. Особенно высокие уровни его обнаруживались при третьей и четвертой стадиях болезни, что может свидетельствовать о нарушении как процессов пищеварения, так и процессов, связанных с обезвреживанием аммиака в организме при развитии онкопатологии.

При четвертой стадии опухолевого процесса, в условиях состояния неоперабельности, наблюдалось значительное увеличение в сыворотке крови содержания аммиака, нитритов, нитратов и S-нитрозотиола на фоне существенного снижения активности ферментов eNOS, iNOS, что может служить прогностически неблагоприятным показателем течения болезни.

Таблица 2.

Состояние NO-синтазной окислительной системы у больных КРР до лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса

Показатели	Пол, М±m (n), стадия болезни (группа наблюдения)							
	мужчины				женщины			
	2 ^я ст. (n=18)	3 ^я ст. (n=104)	4 ^я ст. (n=20)	Условно здоров. (n=23)	2 ^я ст. (n=16)	3 ^я ст. (n=57)	4 ^я ст. (n=18)	Условно здоров. (n=20)
NH ₃ (нмоль/л)	37,21±2,60	37,21±2,61*	58,70±2,32*	21,62±1,38	40,63±2,30*	47,50±2,81*	59,33±4,30*	24,21±1,96
NO ₂ (мкмоль/л)	19,52±1,60	24,31±1,41*	26,81±1,91*	14,22±1,35	21,71±1,21*	28,51±2,41*	31,24±1,61*	15,65±1,43
NO ₃ (мкмоль/л)	32,81±1,91	40,60±1,71*	53,4±2,50*	25,60±1,71	33,61±1,50*	46,42±2,13*	57,21±3,60*	24,31±1,60
S-нитрозотиол (ммоль/л)	0,32±0,06	0,46±0,05*	0,82±0,07*	0,22±0,05	0,35±0,07	0,48±0,06*	0,89±0,07*	0,23±0,04
eNOS (пмоль/мин ·мг белка)	0,97±0,04*	1,05±0,06*	0,58±0,10*	0,81±0,06	0,97±0,06*	1,15±0,08*	0,56±0,09*	0,83±0,05
iNOS (пмоль/мин ·мг белка)	0,34±0,07	0,43±0,05	0,29±0,06	0,38±0,08	0,38±0,05	0,45±0,07	0,22±0,09*	0,47±0,05

Примечание: * – различия с условно здоровыми достоверные, $p < 0,05$.

Выводы

Таким образом, анализ содержания оксида азота и состояния динамики окислительной NO-синтазной системы выявил сопряженность активации свободно-радикальных процессов и развития эндогенной интоксикации организма, которые сопровождались значительным повышением в сыворотке крови содержания аммиака, NO₂, NO₃, S-нитрозотиола, что может быть использовано при разработке и обосновании комплекса лечебно-оздоровительных и реабилитационных мероприятий для каждой стадии КРР.

Литература

1. Гуревич К.Г., Шимановский Н.Л. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции// Вопросы биологии медицины и фармакологической химии. – 2000. – №4. – с.16-21.
2. Ковальова О.М., Демиденко Г.В., Горбач Т.В. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота// Методичні рекомендації МОЗ України. – Київ. – 2007. – 20с.
3. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – №1. – С.49-56.

4. Невзорова В.А., Зура М.В., Гельцер Б.И. Роль оксида азота в регуляции легочных функций // Терапевтический архив – 1997. – Т.69, №3. – С.68-73.
5. Dawson V.L., Dawson T.M. Nitric oxide neurotoxicity // J. Chem. Neuroanat. – 1996. – №3-4. – P. 179-190.
6. Forstermann U., Closs E.J., Pollock J.S., et al. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P.1121-1131.
7. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messengers // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol.120. – P. 227-237.
8. Nathan C., Xie Q. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls // Cell. – 1994. – Vol. 79. – P. 915-918.
9. Wang Y., Marsden P.A. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1995. – Vol. 4. – P. 12-22.

Summary

STATE OF THE OXIDIZING NO-SYNTHASE SYSTEM IN PATIENTS RECEIVING COLORECTAL CANCER

Perepadya S.V., Vinnik Ju.A., Zhukov V.I., Perepadya O.V., Zaytseva O.V., Moiseenko A.S.

Key words: nitric oxide, NO-synthase activity, colorectal cancer.

It was determined in the blood serum of 239 patients receiving colorectal cancer at the age of 35 up to 76 with different (I-IV) stages of the illness significant increasing levels of the nitric oxide oxidation products: NO₂; NO₃; S-nitrozoitol; endothelial (eNOS) NO-synthase, and also one of the toxic substrates of oxidizing desamination of aminoacids – ammonia. In the IVth stage of tumouric process it was observed considerable decreasing eNOS ferment activity that can be prognosis index of inauspicious progress of the illness. Obtained results are evidence of the conjugation of activation of the free radical processes and development of endogenic intoxication in patients receiving colorectal cancer.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,
Kharkiv National Medical University,
Lenin av., 4, Kharkiv, 61022

Матеріал надійшов до редакції 26. 05. 2009

© Суржанский С.К., Воскресенская О.Ю., Ахмедов Х.К.

УДК 616.31-08.-089.615.284

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ ИЗ ТИТАНА

Суржанский С.К., Воскресенская О.Ю., Ахмедов Х.К.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Кафедра стоматологии ФИПО (г. Донецк)

Центр по профилактике и борьбе со СПИДом (г. Донецк)

Дослідження присвячене вивченню ефективності протезування ВІЛ-інфікованих пацієнтів незнімними зубними протезами з титану. Було обстежено 93 ВІЛ-інфікованих пацієнта, що потребують у протезуванні. Усі пацієнти перебували на диспансерному обліку в Донецьком обласному центрі профілактики й боротьби зі СНІДом. Серед обстежених пацієнтів було зареєстровано 53 жінки й 40 чоловіків у віці до 27 років. Установлено, що у всіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів, незалежно від наявності або відсутності зубних протезів, згодом спостерігається погіршення стану пародонта. Однак, негативна динаміка пародонтальних індексів була мінімальною у групі пацієнтів, які отримали зубні конструкції з титану. У пацієнтів, що одержали ортопедичне лікування за допомогою штамповано-паяних зубних протезів, погіршення стану пародонта було виражено максимально.

Ключові слова: ВІЛ-інфіковані, пародонт, зубні протези, титан.

Сохранение функциональной полноценности жевательной системы является одним из наиболее важных компонентов обеспечения качества жизни [4]. Известно, что патологические изменения в полости рта ВИЧ-инфицированных пациентов могут привести к серьезным оппортунистическим инфекциям полости рта и всего организма [1]. Нарушения жевательной функции также могут способствовать развитию или усугублению патологии как в полости рта, так и на уровне макроорганизма. Эксперты категоричны в том, что больные ВИЧ должны сохранять функциональную полноценность жевательной системы для получения адекватного питания, важность которого в поддержании иммунной системы человека, а также сохранения здоровых уровней физической активности и обеспечения оптимального качества жизни давно и бесспорно установлена [6].

Кроме того, установлено, что среди ВИЧ-инфицированных наблюдается высокая распростра-

ненность заболеваний пародонта [5,8]. При этом потеря даже одного зуба приводит к нарушениям окклюзионных соотношений зубных рядов и сопровождается перегрузкой тканей пародонта, что обуславливает дальнейшее прогрессирование пародонтита. Наконец, дефекты зубных рядов могут вызывать ряд эстетических и коммуникативных нарушений, особенно при локализации дефекта во фронтальном участке. Актуальность подобных нарушений связана с превалированием среди инфицированных молодых людей до 30 лет, которым зачастую эстетическая составляющая гораздо важнее, чем полноценная функция.

Таким образом, в литературе имеется достаточно материала для обоснования необходимости ортопедического лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако, установлено, что в полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов происходят серьезные биохимические и микробиологические сдвиги, отягчающие нормальное функционирование зубных про-

тезов [2,9]. Известно, что при протезировании соматически здоровых людей возможно появление общих и местных нарушений, сопровождающихся развитием иммунодефицита [3,7]. Поэтому клинический протокол ведения ВИЧ-инфицированных пациентов с дефектами зубных рядов обязательно должен включать тщательный подбор материала для изготовления зубных протезов.

При этом в доступных литературных источниках мы не обнаружили сведений о преимущественных показаниях к применению того или иного конструкционного материала для зубного протезирования ВИЧ-инфицированных пациентов.

Целью исследования явилось изучение эффективности протезирования ВИЧ-инфицированных пациентов зубными протезами из титана.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 93 ВИЧ-инфицированных пациента, нуждающихся в протезировании. Все пациенты находились на диспансерном учете в Донецком областном центре профилактики и борьбы со СПИДом. Среди обследованных пациентов было зарегистрировано 53 женщины и 40 мужчин в возрасте до 27 лет. Из них было сформировано 4 группы. Пациенты первой и второй групп наблюдения были запротезированы в стоматологических поликлиниках по месту проживания. При этом 24 пациента, составивших группу №1, были запротезированы цельнолитыми зубными протезами из хромо-никелевой или хромо-кобальтовой стали. Пациенты группы №2 (23 человека) были запротезированы штамповано-паяными конструкциями. Пациенты, включенные в группу №3 (22 человека) были запротезированы несъемными цельнолитыми протезами из титана. Протезирование пациентов данной группы проводилось нами на кафедре стоматологии ФИПО ДонНМУ. Группу №4 сос-

тавили 24 пациента, которые по различным причинам не получили ортопедического лечения. Данные пациенты служили в качестве группы сравнения. По исходному состоянию полости рта группы были репрезентативны, т.к. перед протезированием все пациенты получили подготовительное лечение заболеваний пародонта и СОПР. Обследование проводили с использованием стандартного стоматологического набора. Визуально, а также при помощи зондирования, перкуссии, пальпации и при необходимости - рентгенографии, оценивали состояние пародонта, определяли пародонтальные индексы, оценивали уровень гигиены полости рта. Осмотр пациентов проводили через 1 и 6 месяцев после протезирования, а также спустя 1 год и 2 года после протезирования.

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследования, динамика показателей, отражающих состояние полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов различных групп, была неодинаковой и четко зависела от материала и технологии изготовления несъемных зубных протезов. Так, уже через 6 месяцев после протезирования во всех группах наблюдалось ухудшение гигиенического состояния полости рта. Однако в группе пациентов, запротезированных титаном, цельнолитыми конструкциями из стали и в группе сравнения значение гигиенического индекса было достоверно выше, чем в группе, где протезирование проводилось с использованием штаповано-паяных конструкций. Значение индекса гигиены в этих группах составило $1,09 \pm 0,13$; $1,25 \pm 0,14$; $1,04 \pm 0,10$ и $1,74 \pm 0,19$ баллов соответственно. Такая динамика гигиенического индекса отмечалась на протяжении всего срока наблюдения (рис. 1).

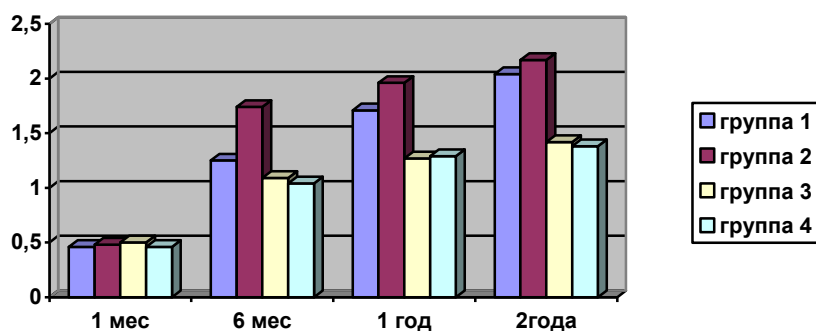


Рис. 1 Динамика индекса гигиены ONI-S у ВИЧ-инфицированных пациентов после ортопедического лечения.

При изучении структуры индекса гигиены было установлено, что в контрольной группе у 91,7% пациентов уровень гигиены был хороший и удовлетворительный. В группе №3 (протезирование титаном) таких пациентов было 90,9%. В группах №1 и №2 пациентов с хорошей гигиеной полости рта зарегистрировано не было. Удовлетворительный уровень гигиены отмечался у 75% пациентов группы №1 (протезирование цельнолитыми протезами из стали) и лишь у 39,1% пациентов, запротезированных штамповано-паяными протезами (группа №1). Спустя год после протезирования различия в уровне гигиены у пациентов, принадлежащих к различным группам, стали более выраженными. При этом значение гигиеничес-

кого индекса в группах №3 и №4 по-прежнему соответствовало критерию «удовлетворительный», в то время как в группах №1 и №2 данный показатель отражал неудовлетворительный уровень гигиены полости рта.

Как показали результаты исследования, динамические пародонтальные индексы, выбранные нами в качестве критерия эффективности ортопедического лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, являлись высокочувствительными маркерами. Динамика воспалительного процесса десен отражалась при помощи индекса РМА, индекса кровоточивости десен Muhlemann и пародонтального индекса Russel и представлена в таблице 2.

Таблиця 2.
Динамика пародонтальных индексов у ВИЧ-инфицированных пациентов после ортопедического лечения (M±m)

группа срок	Группа №1	Группа №2	Группа №3	Группа №4
Индекс РМА				
Через 1 мес.	20,60±0,61	20,19±0,60	20,80±0,87	20,97±0,81
Через 6 мес.	49,19±1,60	52,83±2,00*	43,97±1,97*	44,05±1,08
Через 1 год	55,69±1,71	65,99±1,86*	46,60±1,78*	47,19±1,76
Индекс Muhlemann				
Через 1 мес.	0,42±0,08	0,52±0,06	0,45±0,08	0,50±0,09
Через 6 мес.	1,38±0,12	1,43±0,14**	1,14±0,12**	1,13±0,11
Через 1 год	1,63±0,14	2,17±0,13*	1,36±0,13*	1,38±0,11
Пародонтальный индекс Russel				
Через 1 мес.	1,11±0,10	1,13±0,11	1,10±0,07	1,16±0,05
Через 6 мес.	1,76±0,11	1,89±0,12**	1,62±0,09**	1,63±0,11
Через 1 год	1,86±0,10	2,02±0,15*	1,69±0,11*	1,73±0,12

Примечание: * - $p \leq 0,01$; ** - $p \leq 0,05$

Как видно из таблицы, спустя 6 месяцев после протезирования распространенность воспалительного процесса в тканях десны была достоверно выше в группе с использованием штамповано-паяных технологий. Несколько меньшим было значение показателя РМА в группе пациентов, запротезированных цельнолитыми конструкциями из хромо-никелевой или хромо-кобальтовой стали. Распространенность воспаления мягких тканей десны у пациентов группы №3, запротезированных несъемными зубными протезами из титана, оставалась невысокой и соответствовала данному показателю в контрольной группе. Спустя 1 год максимально выраженное воспаление десны наблюдалось в группе №2. Значение индекса РМА в группе №1 было ниже, чем во второй группе, но значительно превышало соответствующий показатель группы №3 и группы сравнения.

Динамику индекса РМА повторяет индекс кровоточивости десен. Через 6 месяцев после протезирования минимальное значение данного индекса отмечалось в контрольной группе и в группе с использованием титана. Значительно выше индекс Muhlemann был в группе пациентов, запротезированных цельнолитыми конструкциями из хромо-никелевой или хромо-кобальтовой стали. Максимальное значение дан-

ного показателя было зафиксировано в группе с применением штампованных зубных протезов.

Подобная тенденция была также отмечена при оценке интегративного пародонтального индекса Russel. Однако, динамика данного показателя была плавной и через 6 месяцев не имела высокостатистических отличий между группами. Такое состояние объясняется, на наш взгляд, наличием необратимых критериев в структуре индекса. Тем более заслуживает внимания тот факт, что спустя год после протезирования были выявлены достоверные различия в значении данного индекса между группами №3 и №2. Так, значение пародонтального индекса в группе пациентов, запротезированных титановыми конструкциями, составляло $1,69 \pm 0,11$, а в группе с использованием штамповано-паяных технологий - $2,02 \pm 0,15$. При этом было установлено, что в группе с использованием титана происходит более выраженная и продолжительная стабилизация пародонтита, чем в группах с применением других конструкционных материалов и технологий.

Подобная динамика индексов, характеризующих состояние пародонта, сохранялась спустя 2 года после протезирования (рис.2).

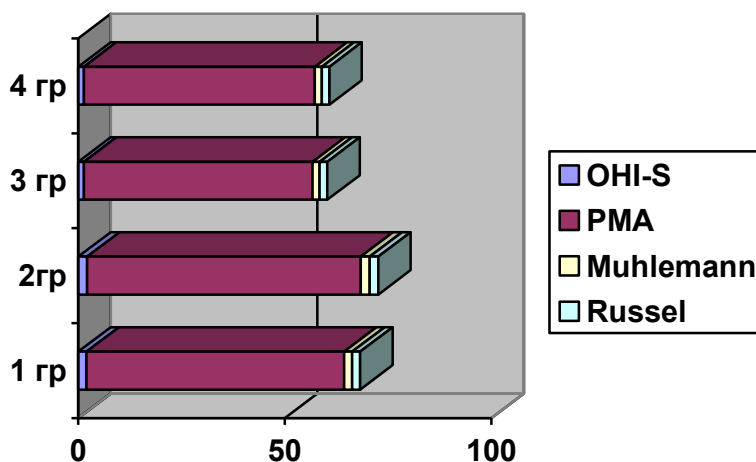


Рис.2.Значение пародонтальных индексов в группах ВИЧ-инфицированных пациентов через 2 года после ортопедического лечения

Как видно из рисунка, через 2 года в группе пациентов, запротезированных титаном, состояние тканей пародонта оставалось значительно лучшим, чем в группах с использованием протезов из хромо-никелевой или хромо-кобальтовой стали, изготовленных методом штамповки и литья.

Таким образом, оценка состояния полости рта при помощи пародонтальных индексов позволяет сделать заключение о высокой эффективности зубных протезов из титана у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД /Клинические рекомендации. Под ред. В. В. По кровского.- М.:ГЭОТАР-Медиа,2007.- 113с.
2. Казарина Л.Н. Воспалительные заболевания пародонта и ВИЧ-инфекция: учебно-методическое пособие / Л.Н.Казарина , Л.В.Вдовина, А.В.Кудрявцева - НижГМА, 2006 - 40 с.

3. Кордіяк А.Ю. Клінічні форми місцевих та загальних розладів у пацієнтів при користуванні металевими зубними протезами / Кордіяк А.Ю. // Вісник стоматології.- 2003.- №1.- С.53-56.
4. Леонтьев В.К. Здоровые зубы и качество жизни / Леонтьев В.К. //Стоматология.- 2000.-№ 5.- С. 10-13.
5. Максимовская Л.Н..Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта у лиц с ВИЧ-инфекцией /Л.Н. Максимовская, А.И.Шатохин,Т.Н. Ермак. // Рос. стом. журнал.- 2005.-№2.-С.24-26.
6. Питание ВИЧ/СПИД. Доклад Секретариата ВОЗ. Женева, ВОЗ, 12 мая 2005г.
7. Тимофеев А.А. Временный иммунодефицит как клинический симптом гальваноза/А.А. Тимофеев, А.В.Павленко //Современная стоматология.- 2005.- №3(31).- С.129-132.
8. Robinson P.G. The significance and management of periodontal lesions in HIV infection/ Robinson P.G. // Oral Diseases. - 2002.- 8 (s2).- P. 91–97.
9. Tsang C.P. Predominant cultivable subgingival microbiota of healthy and HIV- infected ethnic Chinese/ Tsang C. S., Samaranayake L. P. //APMIS.- 2001.- 109 (2).- P.117–126.

Summary

ASSESSMENT OF TITANIUM TOOTH PROSTHESIS APPLICATION FOR HIV-POSITIVE PATIENTS

Surganskiy S.K., Voskresenskaya O.Y.,Ahmedov H.K

Key words: HIV-positive, paradontium, tooth prosthesis, titanium.

This investigation is dedicated to study of efficiency of titanium tooth prosthesis application for HIV-positive patients. 93 volunteers (45 women and 48 men) at the age to 27 years, were selected from the people in need for orthopaedic alignment. All patients are monitored by the Donetsk regional centre of control and preventive measures against AIDS. The examination was carried out with regular dentist sets. We have determined that all HIV-positive patients disregarding availability or lack of tooth prostheses there appears deterioration of paradontium condition. However negative dynamics of paradontium rates was minimal in the group of patients with titanium tooth prostheses. The patients with pressed and brazed tooth prostheses suffer from the worst condition of the paradontium.

Doneck National Medical University

Матеріал надійшов до редакції 30. 09. 09

© Черевко О. А., Шевченко Т.І.

УДК 616.127- 005.8 – 2, 1-055-06

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО- СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З НЕУСКЛАДНЕНИМ ТА УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ

Черевко О. А., Шевченко Т.І.

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Целью исследования было определение половых особенностей, патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы у больных на острый инфаркт миокарда с неосложненным и осложненным течением. По последним данным у женщин инфаркт миокарда встречается примерно в полтора-два раза реже, чем у мужчин. Риск развития инфаркта миокарда у женщин, значительно повышается в период менопаузы. Обследовано 121 больных (75 мужчины и 46 женщины) с ГИМ в возрасте от 41 до 85 лет. При обследовании установлено, что объемные размеры левых отделов сердца увеличены у мужчин на острый инфаркт миокарда, чем у женщин, вместе с увеличением размеров корня аорты и массы миокарда левого желудочка. Линейные размеры левых отделов сердца более увеличены у женщин на острый инфаркт миокарда, чем у мужчин.

Ключевые слова: ремоделирование, атеросклероз, гипертоническая болезнь

Вступ

За останніми даними у жінок інфаркт міокарда зустрічається приблизно в півтора-два рази рідше ніж у чоловіків [1, 4, 9, 13]. Ризик розвитку інфаркту міокарда у жінок, значно підвищується в період менопаузи [14, 5, 12]. Більш низька захворюваність жінок гострим інфарктом міокарда (ГІМ) пояснюється насамперед фізіологічними особливостями їх організму і головним чином діяльністю залоз внутрішньої секреції [2, 6, 8]. Жіночі статеві гормони гальмують розвиток атеросклерозу [15, 7, 11]. Поки баланс цих гормонів є активним, тобто до періоду клімакса, жінки набагато рідше за чоловіків страждають на атеросклероз коронарних артерій [16, 10, 3]. Тому визначення статевих особливостей патогенетичних механізмів ураження серцево-судинної системи є актуальною проблемою кардіології як в діагностиці індивідуальних механізмів ішемічної хвороби серця (ІХС) так і для корекції лікування.

Метою дослідження було визначити статеві особливості патогенетичних механізмів ураження серцево-судинної системи у хворих на ГІМ з неускладненим та ускладненим перебігом.

Матеріали та методи

Обстежено 121 хворих (75 чоловіка та 46 жінки) з ГІМ у віці від 41 до 85 років, середній вік яких становив $70,32 \pm 6,71; 0,90$ ($M \pm SEM$; SD) максимум – 83, мінімум – 41 рік. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні становила 75 (55,3%) із 121 та 45 (44,7%) жінок. Середній вік чоловіків склав $68,71 \pm 1,16; 6,74$ років, а жінок $72,82 \pm 1,28; 5,98$. 63 хворих (52,1%) були похилого віку (60-74 роки) та 23 (19 %) – старечого (75 років і старше), 35 (28,9%) - до 60 років. У 71 (60,1 %) із 121 обстежених діагностовано гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST та глибоким зубцем Q або комплексом QS, у 50 (39,1 %) – гострий інфаркт міокарда без підйому сегменту ST. 42 (34,7 %) хворих із 121 був повторний ГІМ, у 111 (91,7 %) була гіпертонічна хвороба III ст., 85 (70,2 %) відмічали в анамнезі

стенокардію. Ускладнений перебіг ГІМ мали 93 (76,8%) із 121 осіб. ГСН I класу за класифікацією Т. Killip — J. Kimbal (1969) була виявлена у 65 (53,7%) із 121 хворого на ГІМ, II класу — у 24 (19,8%), III класу — у 18 (14,8%), IV класу — у 14 (11,5%). Групова шлуночкова та суправентрикулярна екстрасистолія - 17(14%) хворих, миготлива аритмія – 13(10,7%) хворих, шлуночкова тахікардія -2 (1,65%) хворих, з фібриляцією шлуночків - 3(2,47%) хворих, гостра аневізма - 28(23,4%) хворих, затяжний та рецидивуючий перебіг інфаркту міокарда -17 (14%) хворих. У 10 (9%) хворих з 121 ГІМ ускладнився синдромом Дреслера. 10 хворих на ГІМ мали в супутніх захворюваннях поєднання з помірно рецидивуючим перебігом. ХСН визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів (2007): зокрема у 34 (28%) хворих спостерігалась ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II ФК за NYHA, у 82 (68 %) - IIA ст., III ФК за NYHA та у 5(4%) IIB ст. III ФК за NYHA. Обстеження хворих проводилось згідно стандартам України. Діагноз ГІМ встановлювали відповідно до критеріїв Європейського товариства кардіологів 2007. Контрольна група складалась із 33 практично здорових осіб 38-67 років.

Результати та їх обговорення

Ускладнений перебіг ГІМ мали 62 (82%) чоловіка із 75 обстежених. У 30 (65%) із 46 осіб жіночої статі ГІМ мав ускладнений перебіг. Первинний ГІМ був у 45 (37%) із 75 обстежених чоловіків та 34 (28%) із 46 жінок. 12 (10%) чоловіків із 75 та 5 (5%) жінок із 46 мали рецидивуючий перебіг ГІМ. За класифікацією Т. Killip — J. Kimbal (1969) ГСН I класу у чоловіків була виявлена у 37 (30%) із 75 обстежених, II класу — у 16(13%), III класу — у 11(9%), IV класу — у 11(%) обстежених. У жінок ГСН I класу виявлена у 27 (22%) із 46 обстежених, II класу — у 8 (7%), III класу — у 6 (5%), IV класу — у 3(3%) обстежених. У хворих на ГІМ визначили певні відмінності відхилень морфофункціональних показників серця у жінок та чоловіків

(табл.).

Таблиця

Показники ехокардіографічної морфометрії у хворих з ГІМ в залежності від статі ($M \pm SEM$; SD; CI 95%; Med; Q)

Показники	Досліджені хворі на гострий інфаркт міокарда в залежності від статі	
	чоловіки (n=75)	жінки (n=46)
1	2	3
Кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка, см	4,74±0,009; 0,50; (4,55-4,93); 4,7; (4,45-5,11); Pst=0,011 параметричний за Колмогоровим-Смірновим Pks=0,2	7,87±3,45; 16,90; (0,74-15,01); 4,4; (4,05-4,67); Pmw=0,009 непараметричний за Шапіро Psw=0,0001
Кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, см	6,01±0,10; 0,58; (5,78-6,23); 6,1; (5,8-6,35); непараметричний за Колмогоровим-Смірновим Pks=0,2	5,61±0,11; 0,53; (5,38-5,84); 5,6; (5,22-5,80); Pmw=0,020 непараметричний за Шапіро Psw=0,032
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл	185,27±5,78; 31,13; (173,43-197,11); 187,1; (166,01-204,50); Pst=0,012 параметричний за Колмогоровим-Смірновим Pks=0,2	151,53±9,72; 47,6; (131,41-171,66); 154,00; (130,5-167,00); Pmw=0,001 непараметричний за Шапіро Psw=0,003
Корінь аорти, см	3,33±0,07; 0,42; (3,16-3,49); 3,40; (3,20-3,60); Pst=0,015 параметричний за Колмогоровим-Смірновим Pks=0,027	3,06±0,04; 0,21; (2,97-3,15); 3,15; (3,00-3,20); Pmw=0,001 непараметричний за Шапіро Psw=0,001
Ударний індекс, %	79,03±5,27; 28,41; (68,22-89,84); 76,00; (66,00-82,50); Pmw=0,007 непараметричний за Колмогоровим-Смірновим Pks=0,2	67,75±3,58; 17,56; (60,33-75,16); 70,00; (66,00-82,50); Pst=0,049 параметричний за Шапіро Psw=0,3
Маса міокарда лівого шлуночка по Devereux, г	338,58±10,67; 57,46; (316-360,44); 326,00; (292,00-371,50); параметричний за Колмогоровим-Смірновим Pks=0,027	306,45±24,13; 118,22; (256,53-356,37); 278,50; (265,00-337,00); Pmw=0,004 непараметричний за Шапіро Psw=0,001
Індекс маси міокарда, г	156,41±3,73; 20,10; (148,76-164,06); 152,00; (141,50-168,50); Pst=0,022 параметричний за Колмогоровим-Смірновим Pks=0,2	149,58±8,15; 39,95; (132,71-166,45); 141,00; (127,50-158,00); Pmw=0,016 непараметричний за Шапіро Psw=0,001

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW), Pst – за двохвибірковим t тестом Ст'юдента, Pks – значимість за тестом Kolmogorov-Smirnov, Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks.

При ехокардіографічному дослідженні 121 хворих чоловіків та жінок на ГІМ визначили різний ступінь ремоделювання серця, проте загальними проявами були збільшення кінцевого систолічного та діастолічного розмірів та об'ємів лівого шлуночка; більш виразне ремоделювання спостерігалось у чоловіків; зменшення скоротливої здатності міокарда було виражене у жінок в порівнянні з чоловіками; індекс маси міокарда був зменшений у жінок на відміну ніж у чоловіків. Співвідношення ускладненого перебігу, наявності гострої серцевої недостатності були схожими, як у чоловічої статі так і у жіночої.

Висновки

1. Лінійні розміри лівих відділів серця більш збільшені у жінок на гострий інфаркт міокарда ніж у чоловіків.
2. Об'ємні розміри лівих відділів серця збільшені у чоловіків на гострий інфаркт міокарда ніж у жінок, разом зі збільшенням розмірів кореня аорти та маси міокарда лівого шлуночка.
3. Діагностика особливостей ремоделювання серця і судин у хворих на гострий інфаркт міокарда є передумовою до формування програм лікування на тлі визначення індивідуальних механізмів патогенезу прогресування захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати мають свій подальший розвиток для діагностики патогенетичних механізмів серцево-судинних зрушень у хворих на гостру та хроніч-

ну ішемічну хворобу серця у чоловіків та жінок, як передумова до корекції лікування.

Література

1. Амосова К.М., Чоп'як В.В., Рязцев О.В., Карел Н.О. Показники системного запалення та ендотеліальної функції у хворих на гострий інфаркт міокарда із зубцем Q та їхні зміни на тлі лікування інгібітором АПФ спіраприлом у різних дозах // Укр. терапевт. журнал. – 2005. – №3. – С.23-28.
2. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 240 с.
3. Гунько І.Н. Роль процессов свободно радикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 138–141.
4. Долженко М.Н. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у лиц старших возрастных групп // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – №8.
5. Карлов С.М., Колиушко Г.И., Сиротников Е.Л. Эффективность тромболитической терапии в острый период инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста // Украинский терапевтический журнал. – 2002. – №1. – С. 28-31.
6. Карлов Ю.А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических воздействий // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 82–86.
7. Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 3. – С. 5–8.
8. Карлов С.М., Колиушко Г.И., Сиротников Е.Л. Эффективность тромболитической терапии в острый период ин-

- фаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста // Український терапевтичний журнал. – 2002. – №1. – С. 28-31.
9. Карпов Ю.А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических воздействий // Кардиология.— 2003.— № 5.— С. 82—86.
 10. Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 3.— С. 5—8.
 11. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення // Серце і судини.— 2003.— № 2.— С. 4—10.
 12. Комисаренко И.А. Тактика ведения больных старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда // Consilium Medicum. – 2007. – №2. – Т.1. – С. 6 – 10.
 13. Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Бриль Ж.В. та ін. Прогностична роль маркерів системного запалення в госпітальному періоді гострого Q-інфаркту міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 6. – С. 7-11.
 14. Рябцев О.В. Функція ендотелію у літніх хворих на гострий інфаркт міокарда з зубцем Q і її зміни в процесі лікування з уведенням різних доз інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту // Серце і судини. – 2004. - №4. – С.56-61.
 15. Шелест А.Н. Состояние эндотелий-связанного вазоконстрикторного фактора у пациентов с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 4.—С. 34—38.
 16. American Heart Association. Older Americans and cardiovascular diseases (statistics) // Available at: <http://www.americanheart.org/presenter>.

Summary

SEX FEATURES PATHOGENETIC MECHANISMS DEFEAT CIRCULATORY SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED AND UNCOMPLICATED WITH CURRENT

Cherevko O. A, Shevchenko T. I

Key words: remodeling, atherosclerosis, hypertension

The study was to determine sexual characteristics pathogenetic device destruction cardiovascular system in patients with acute myocardial infarction with uncomplicated and complicated flows. According to the latest data from the women's myocardial infarction occurs in about one and a half to two times less frequently than men. The risk of developing myocardial infarction in women is significantly increased in menopause. We examined 121 patients (75 men and 46 women) with AIM at the age of 41 to 85 years. When survey found that the large size of left-heart increased in men with acute myocardial infarction than in women, along with the increase in aortic root size and mass of the left ventricular myocardium. Linear dimensions of left-heart more increased in women with acute myocardial infarction than men.

Ukrainian Ministry of Health Public Service,

Ukrainian Medical Stomatological Academy

Матеріал надійшов до редакції 2. 09. 09

ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

© Белікова І.В.

УДК 614.2:616,31-084-053.3/.5

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ПИТАННЯ РАННЬОЇ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЕНДЕМІЧНОГО РЕГІОНУ

Белікова І.В.

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Высокий уровень стоматологической заболеваемости среди детей определяет состояние здоровья людей на будущее, потому данные о распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний у детей являются объектом пристального внимания специалистов, тем более, что стратегия относительно предотвращения кариеса, наиболее распространенной патологии твердых тканей зуба, более эффективна в детском возрасте, что подтверждается опытом реализации региональных программ профилактики стоматологических заболеваний у детей в разных странах. Ситуация, которая сложилась, побуждает к пересмотру организационных основ профилактической стоматологической помощи детям, разработке новых, адекватных современным условиям профилактических программ, поиску путей и форм совместной деятельности специалистов стоматологического, медицинского и немедицинского профилей. В статье представлены теоретические основы планирования профилактических мероприятий по предупреждению развития заболеваний твердых тканей зубов у детей с учетом региональных особенностей питьевого водоснабжения.

Ключевые слова: первичная профилактика, стоматологические заболевания у детей, питьевое водоснабжение, региональные особенности.

Актуальність

Однією із неперевершених цінностей людини є здоров'я. Тому піклування про збереження здоров'я людей як з боку держави, так і з боку самої людини має величезне соціально-економічне значення для благополуччя і розвитку держави в цілому, та особистості зокрема [5].

Впровадження ринкових відносин в сучасну систему охорони здоров'я та пов'язану з цим значну систему приватних, комерційних закладів, особливо стоматологічного профілю, призвело до значного скорочення профілактичних програм [1].

Зниження інтересу до профілактичної діяльності призвело до погіршення показників стану здоров'я населення, і перш за все дитячого [4].

Високий рівень стоматологічної захворюваності серед дітей та підлітків визначається станом здоров'я людей на майбутнє, тому дані про поширеність та інтенсивність стоматологічних захворювань у дітей є об'єктом пильної уваги фахівців, тим паче, що стратегія щодо запобігання карієсу, найбільш поширеної патології, більш ефективна в дитячому віці, що підтверджується досвідом реалізації регіональних програм профілактики стоматологічних захворювань у дітей в різних країнах [1, 3, 6, 7].

Ситуація, що склалася, спонукає до перегляду організаційних основ профілактичної стоматологічної допомоги дітям, розробки нових, адекватних сучасним умовам, профілактичних програм, пошуку шляхів та форм спільної діяльності фахівців стоматологічного, медичного та немедичного профілів.

Мета роботи – Оптимізувати організаційні заходи щодо профілактики захворювань твердих тканин зубів у дітей з урахуванням особливостей ендемічного регіону.

Матеріали та методи дослідження

Комплексні еколого-гігієнічні дослідження протягом 2003 – 2007 рр. проведено в трьох районах Полтавської області, які суттєво відрізнялися за вмістом розчинних фторидів у джерелах питного водопостачання.

Гігієнічна оцінка якості питної води базувалась на порівнянні отриманих фактичних даних з нормативними величинами ДержСанПіН №136/1940 та ГОСТ 2874-82 «Вода питна».

В процесі виконання роботи нами проведено комплексне стоматологічне обстеження та використана обліково-звітна документація дитячої стоматологічної служби Полтавської області, що стосується 958 дітей 6 та 12 років. 348 дітей проживало в Кременчуці (вміст фторидів нижче норми), 296 дітей – в Карлівському районі (вміст фторидів вище за норму), 314 дітей – у Гадяцькому районі (нормальний вміст фторидів).

Таблиця 1.

Розподіл дітей, що підлягали обстеженню в залежності від місця проживання та віку

Місцевість \ Вік дітей	6 років	12 років
м. Кременчук (F<N)	185	163
Карлівський район (F>N)	152	144
Гадяцький район (F=N)	156	158
Всього з урахуванням віку	493	465
Всього	958	

Примітки: (F<N) – вміст фторидів нижче за 1,0 мг/л;

(F=N) – норма вмісту фторидів в питній воді – 1,0-1,5 мг/л;

(F>N) – вміст фторидів вищий за норму.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм "Microsoft Excel" для Windows XP-2000. Оцінювали середнє значення, стандартну помилку, t-критерій Стьюдента, проводили кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

Дані дослідження показали, що поширеність карієсу зубів серед дітей 6 років склала в м. Кременчуці $76,8 \pm 1,4\%$, при інтенсивності $4,2 \pm 0,1$; у Гадяцькому районі – $76,6 \pm 0,96\%$ при інтенсивності $3,6 \pm 0,08$, у Карлівському районі – $67,8 \pm 1,24\%$ при інтенсивності $2,5 \pm 0,05$.

Розповсюдженість карієсу у 12-річних дітей міста Кременчук – $80,9 \pm 0,47\%$ при інтенсивності $3,18 \pm 0,09$; у Гадяцькому районі – $74,02 \pm 0,07\%$ при інтенсивності $2,04 \pm 0,08$; у Карлівському районі – $67,28 \pm 0,13\%$, при інтенсивності $2,46 \pm 0,02$.

При оцінці твердих тканин зубів, флюороз зубів спостерігався у дітей, які постійно проживають в районах з оптимальним ($1,5 \text{ мг/л}$) та підвищеним вмістом фторидів в питній воді. Поширеність флюорозу у Гадяцькому районі $8,2 \pm 1,7\%$, $11,4 \pm 1,2\%$. В районах з підвищеним вмістом фторидів в питній воді відмічена висока поширеність процесу: в Карлівському районі у 6 річних – $80,2 \pm 4,7\%$, у 12-річних $89,2 \pm 4,8\%$. В місті Кременчук некаріозні ураження у вигляді флюорозу відмічені не були.

Проведені нами соціологічні дослідження показали, що переважна більшість батьків 6 - 12-ти річних дітей, що приймали участь в анкетуванні, недостатньо інформовані у відношенні наявності регіональних чинників ризику виникнення стоматологічної патології у дітей. Особливо це стосується населення сільської місцевості. Загалом аналіз даних анкетування свідчить про те, що населення все ж - таки вважає себе обізнаним в питаннях профілактики стоматологічних захворювань, що суперечить думці лікарів-стоматологів. Дані експертних оцінок вказують на те, що населення має низький рівень гігієнічних знань та недостатньою мірою піклується про стан порожнини рота своїх дітей. В той же час, самі лікарі-стоматологи не завжди мають мотивацію та достатньо часу для проведення профілактичних заходів під час прийому пацієнтів.

Все вищевикладене свідчить, що є нагальна необхідність виправлення ситуації, що склалася з інформаційним забезпеченням населення як з боку засобів

масової інформації, так і з боку осіб, що беруть участь у формуванні гігієнічних навичок у дітей.

Запропоновані заходи з первинної профілактики базуються на рекомендаціях ВООЗ, існуючому світовому досвіді організації та впровадження профілактичних заходів і вивченні сучасного стану надання лікувально-профілактичної стоматологічної допомоги дитячому населенню України.

Профілактичні заходи щодо попередження захворювань твердих тканин зубів у дітей представлені на таблиці 2.

В основу запропонованої моделі профілактики стоматологічних захворювань у дітей нами були запропоновані наступні принципи:

1. Ранній початок профілактичних заходів – з моменту взяття вагітної на облік в жіночій консультації.

2. Безперервність (від періоду закладки зубних зародків до повної мінералізації зубів).

3. Послідовність - профілактичні заходи здійснюються на всіх етапах розвитку дитини відповідними фахівцями медичного профілю, працівниками закладів освіти та батьками

4. Достатня інформованість – максимальне всебічне забезпечення інформаційними матеріалами зацікавленого контингенту населення.

5. Свочасна динамічна корекція профілактичних заходів на основі проведення епідеміологічного моніторингу стоматологічних хвороб.

Запропоновані профілактичні заходи щодо попередження захворювань твердих тканин зубів у дітей охоплює наступні періоди розвитку дитини:

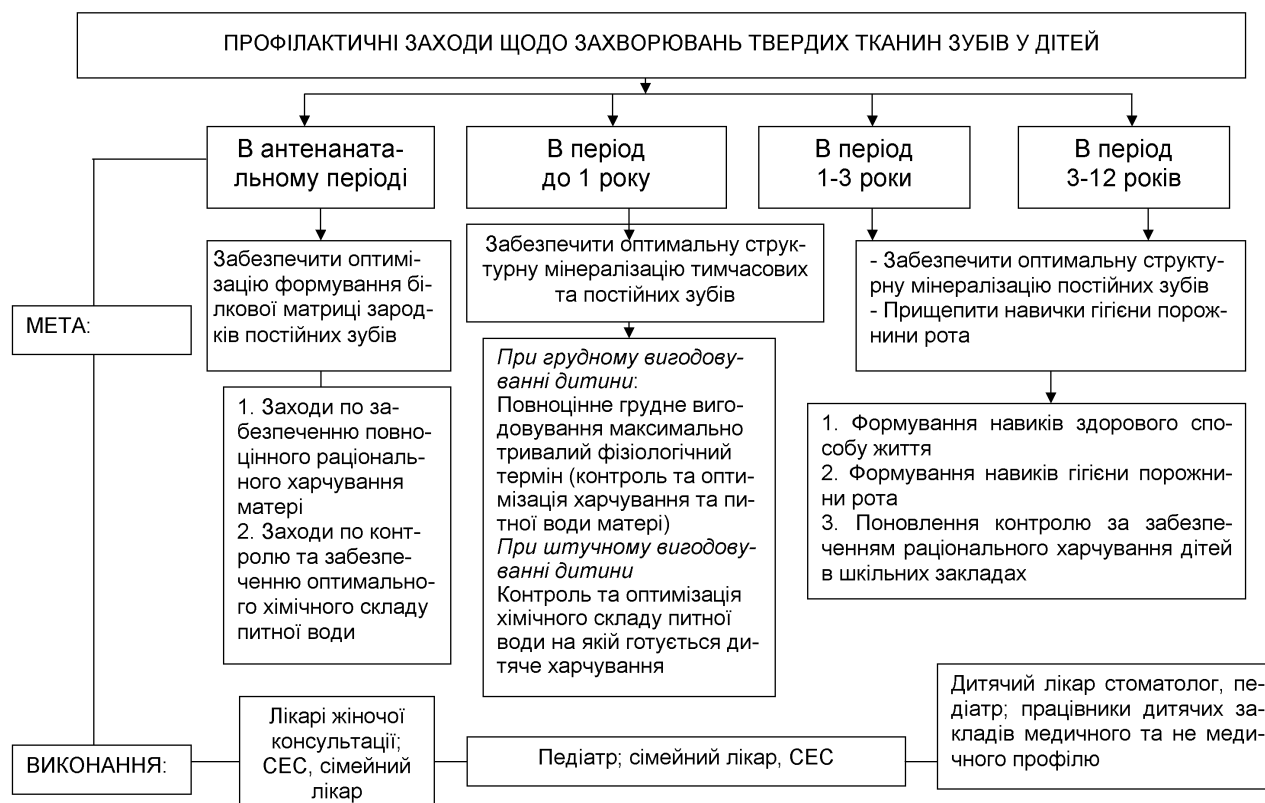
– **антенатальний період:** в цей період проходить закладка зубних зародків як молочних, так і постійних зубів, формування білкової матриці зубних зародків та початок мінералізації білкової матриці емалевого шару та дентину молочних зубів.

– **період до 1 року:** в цей період закінчується формування білкової матриці зубних зародків окремих постійних зубів (ікла, сьомі та восьмі моляри) та мінералізація білкової матриці емалевого шару та дентину молочних зубів.

– **період від 1 до 3 років:** в цей період продовжується мінералізація дентину та кореневої частини постійних зубів.

– **період від 3 до 12 років:** В цей період важливо надати інформацію дитині та проводити мотивацію до виконання правил особистої гігієни.

Таблиця 2



Висновок

Ранній початок профілактичних заходів (з моменту взяття вагітної на облік в жіночій консультації), достатня цілеспрямована інформованість зацікавленого контингенту населення, безперервність та послідовність проведення профілактичних заходів на всіх етапах розвитку дитини фахівцями медичного профілю, працівниками закладів освіти та батьками, своєчасна динамічна корекція профілактичних заходів на основі проведення постійного епідеміологічного моніторингу стоматологічних хвороб – все це дає можливість забезпечити шляхи зниження показників стоматологічної захворюваності населення України до Європейського рівня.

Література

1. Антоненко М.Ю. Особливості організації профілактики стоматологічних хвороб в умовах ринкової економіки / М.Ю.Антоненко // Український стоматологічний альманах.-2005.-№3.-С. 18-21.
2. Концепції реформування стоматологічної служби України. МОЗ. 2008
3. Косенко К.Н. Эпидемиология основных стоматологических заболеваний у населения Украины и

пути их профилактики: дис. ...доктора мед. наук / Косенко К.Н. – Одесса,1993. -317с.

4. Мильчунене С. Програма первичной профилактики кариеса зубов среди детей Литвы / С.Мильчунене // Современная стоматология.-2002.-№1.-С.60-64.
5. Москаленко В.Ф. Оптимальна модель системи охорони здоров'я: концептуальні засади та принципи побудови (аналітичний огляд) / В.Ф.Москаленко // Україна. Здоров'я нації. – 2008. -№ 3-4. – С. 93-101.
6. Співпраця педіатра і дитячого стоматолога як основа ефективної профілактики раннього карієсу молочних зубів у дітей : матеріали III (X) з'їзду Асоціації стоматологів України [Інноваційні технології – в стоматологічну практику], (Полтава, 16-18 жовтня 2008 р.) /Міністерство охорони здоров'я , Асоціація стоматологів України.- П, - 2008. – С.109-110.
7. Хоменко Л.А. Профилактика кариеса зубов у детей дошкольного возраста /Хоменко Л.А., Биденко Н.В., Остапко Е.И. [и др.] //Современная стоматология.-2005.-№4(32).-с.73-75.
8. Abboat F.Y. Role of the educational programs in preventive maintenance of illnesses of teeth / Abboat F.Y., Gensky S.T.// Community Dent.Health. – 2001.- vol 103. –p.112-118.

Summary

ORGANIZATIONAL QUESTIONS OF EARLY PROPHYLAXIS OF STOMATOLOGICAL MORBIDITY OF CHILD'S POPULATION OF ENDEMIC REGION

Bielikova I.V.

Key words: primary prophylaxis, stomatological diseases for children, drinkable water-supply, regional features.

The high level of stomatological morbidity among children determines the state of health of people on the future, that is why about prevalence and intensity of stomatological diseases children have information the object of intent attention of specialists, especially as strategy in relation to prevention of caries, most widespread pathologists of hard fabrics of tooth, more effective in child's age, that is confirmed experience of realization of the regional programs of prophylaxis of stomatological diseases for children in different countries. A situation which was folded induces to the revision of

organizational bases of prophylactic stomatological help children, development of new, adequate the modern terms of the prophylactic programs, search of ways and forms of joint activity of specialists of stomatological, medical and unmedical types.

In the article theoretical bases of planning of prophylactic measures are presented on warning of development of diseases of hard fabrics of teeth for children taking into account the regional features of drinkable water-supply.

Ukrainian Ministry of Health Public Service,
Ukrainian Medical Stomatological Academy

Матеріал надійшов до редакції 10. 09. 09

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Коршун О.М.

УДК 613:632.952.028:635.07

АНАЛІТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ГІГІЄНИЧНОГО МОНІТОРИНГУ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ СТРОБІЛУРИНОВИХ ФУНГІЦИДІВ В СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІЙ ПРОДУКЦІЇ

Коршун О.М.

Інститут гігієни та екології

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ)

*Разработаны высокочувствительные и селективные методы определения азоксистробина и пираклостробина с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Методы основаны на экстракции фунгицидов из проб, очистке экстрактов от коэкстрактивных веществ и дальнейшем хроматографическом определении. Пределы количественного определения обоих соединений позволяют контролировать соблюдение их гигиенических нормативов в сельскохозяйственной продукции. Пираклостробин и азоксистробин являются синтетическими аналогами стробилурина – вещества, которое выделено из культуры гриба *Strobilurus tenacellus* и оказывает сильное фунгитоксичное действие. Стробилурины – контактные фунгициды с пролонгированным защитным эффектом, угнетают митохондриальное дыхание патогена, блокируя переход электронов в цитохромах b и c. В отличие от триазолов, которые являются системными фунгицидами, стробилуринам присуще квазисистемное действие, механизм которого состоит в контактной активности на обработанной поверхности растения с одновременным поглощением их восковым слоем листа или плода, проникновением вовнутрь и поступлением к противоположной необработанной поверхности в результате газовой диффузии при отсутствии циркуляции в растении с клеточным соком. Внедрение официально утвержденных методических указаний по определению азоксистробина и пираклостробина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в практику работы учреждений санитарно-эпидемиологической службы и Министерства охраны окружающей природной среды Украины способствует контролю за применением в сельском хозяйстве препаратов на их основе, усовершенствованию мониторинга пестицидов в окружающей природной среде и разработке мероприятий по минимизации их неблагоприятного действия на организм населения.*

Ключевые слова: стробилуриновые фунгициды, высокоэффективная жидкостная хроматография, сельскохозяйственная продукция.

Вступ

Серед шкодочинних хвороб, що уражують сільськогосподарські рослини, найпоширенішими в Україні є парша, борошниста роса, фітофтороз, мілдью, оїдіум та інші. Втрати урожаю від хвороб лише у плодкових насадженнях становлять від 30–40 % до 70–90 % [3]. Основними фунгіцидами для боротьби з хворобами у 80–90-х роках були препарати триазолової групи. Але їх тривале застосування спричинило розвиток резистентності збудників хвороб до цих фунгіцидів. Для запобігання цьому в системі захисту передбачено чергування фунгіцидів з різними механізмами дії [3], зокрема, триазолів – з фунгіцидами нового покоління з класу стробілуринів [11]. До останніх належать піраклостробін – діюча речовина (д.р.) препаратів Абакус, Кабріо Топ і Терсел виробництва фірми БАСФ АГ, Німеччина та азоксистробін – д.р. препаратів Амістар Екстра 280 SC і Квадріс 250 SC виробництва фірми Сингента, Швейцарія [7].

Піраклостробін та азоксистробін є синтетичними аналогами стробілурину – речовини, яка виділена з культури гриба *Strobilurus tenacellus* та чинить сильну фунгітоксичну дію. Стробілурины – контактні фунгіциди з тривалим захисним ефектом, пригнічують митохондріальне дихання патогену, блокуючи перехід електронів в цитохромах b і c [2]. На відміну від триазолів, які є системними фунгіцидами, стробілуринам властива квазисистемна дія, механізм якої полягає у високій контактній активності на обробленій поверхні рослини з одночасним поглинанням їх восковим шаром листя чи плодів, проникненням всередину та надходженням до протилежної необробленої поверхні внаслідок газової дифузії при відсутності циркуляції в рослині з клітинним соком [11].

Застосування стробілуринів забезпечує високий захисний ефект, особливо у ранні стадії розвитку інфекції внаслідок гальмування проростання спор і коїдій, первинного росту міцелію та попередження спо-

роутворення [2, 13]. Перевагою стробілуринів є висока ефективність при низьких температурах (нижчих за 5 °C) та великій кількості опадів [2].

Не менш важливою позитивною характеристикою стробілуринів з еколого-гігієнічних позицій є швидка деградація в навколишньому середовищі. Так, період напіврозпаду у ґрунті азоксистробіну в середньому становить 11 днів, піраклостробіну – 2–37 діб [12, 13]. Піраклостробін у ґрунті є малорухомим, оскільки добре адсорбується (коефіцієнт сорбції органічною речовиною K_{oc} становить 6000–16000 залежно від типу ґрунту) [12], азоксистробін – помірно рухомим (K_{oc} – 500) [13], що, з урахуванням малої стабільності, робить малоімовірним забруднення ними ґрунтових вод.

Стробілурини вигідно відрізняються малою токсичністю для теплокровних тварин та людини. Азоксистробін та піраклостробін при одноразовому пероральному та перкутанному надходженні в організм лабораторних тварин є малотоксичними. Піраклостробін не подразнює шкіру та слизові оболонки, азоксистробін спричиняє слабку подразнюючу дію. Обидві речовини не мають сенсibilізуючих властивостей. Віддалені ефекти дії (мутагенна, канцерогенна, тератогенна активність та репродуктивна токсичність) не є лімітуючими при токсикологічній оцінці обох речовин [13].

В Україні для обох сполук науково обґрунтовані та затверджені у чинному порядку допустима добова доза та гігієнічні нормативи у сільськогосподарській

сировині. Але для дієвого контролю за застосуванням препаратів на їх основі для захисту хлібних злаків, олійних культур (соняшник, ріпак), овочів (цукровий буряк, капуста, картопля, цибуля, горошок), хмелю та винограду необхідні достатньо чутливі та специфічні аналітичні методи визначення.

Враховуючи зазначене, метою нашого дослідження була розробка хроматографічних методів аналітичного визначення піраклостробіну та азоксистробіну у сільськогосподарській продукції.

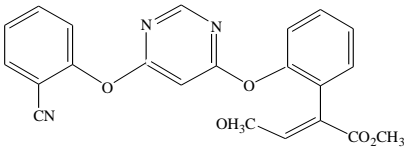
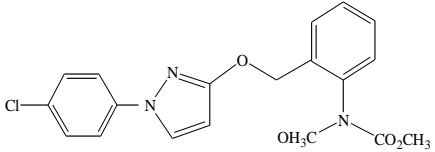
Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були фунгіциди піраклостробін та азоксистробін. Хімічні назви, структурні формули та фізико-хімічні властивості досліджуваних сполук наведені у табл. 1, інформація про препаративні форми на основі цих д.р. та культури, на яких вони зареєстровані, – у табл. 2.

Результати та їх обговорення

Враховуючи фізико-хімічні властивості досліджуваних сполук (табл. 1), а саме низьку леткість, молекулярну масу (< 3000 г/моль) та кращу розчинність у полярних, ніж у неполярних розчинниках, серед усіх хроматографічних методів ми обрали метод обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Таблиця 1
Фізико-хімічні властивості досліджуваних діючих речовин [13]

Ознака	Діюча речовина	
	азоксистробін	піраклостробін
Назва за ІЮПАК	метил (Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримидин-4-ілокси]феніл}-3-метоксиакрилат	метил N-{2-[1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-3-ілоксиметил]феніл} (N-метокси) карбамат
Хімічна формула		
Емпірична формула	$C_{22}H_{17}N_3O_5$	$C_{19}H_{18}ClN_3O_4$
Молекулярна маса, г/моль	403,4	387,8
Температура плавлення, °C	116	63,7–65,2
Тиск насиченої пари (20 °C), Па	$1,1 \times 10^{-10}$	$2,6 \times 10^{-8}$
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода, $\log K_{ow}$	2,5 (20 °C)	3,99 (22 °C)
Розчинність у воді (20 °C), мг/л	6	1,9
Розчинність в органічних розчинниках (20 °C), г/л	малорозчинний в гексані, октанолі; середньо розчинний у метанолі, толуолі, ацетоні; високо розчинний в етилацетаті, ацетонітрилі, дихлорметані	гептан – 3,7 октанол – 24,2 ізопропанол – 30,0 метанол – 100,8 ацетон, етилацетат, ацетонітрил, дихлорметан, толуол – > 500

Оскільки результати аналізу методом ВЕРХ значною мірою залежать від правильного вибору умов хроматографування, нашим завданням було визначення оптимальних умов визначення азоксистробіну та піраклостробіну, а саме найбільш чутливого та селективного детектору, придатних нерухомої та рухомої фаз, швидкості потоку рухомої фази, мінімальної кількості речовини, що детектується, та лінійного діапазону детектування.

При обернено-фазовій хроматографії нерухома фаза неполярна, рухома – дуже полярна (наприклад, водні розчини ацетонітрилу чи метанолу). Найпоширенішою нерухомою фазою є обернена фаза C_{18} , яку використовують для розділення як неполярних, так і полярних водорозчинних та малополярних сполук. Тому як нерухома фаза ми використали Нуклеосил 100-5 C_{18} , яким була заповнена сталева колонка довжиною 25 см, внутрішнім діаметром 4,6 мм.

Таблиця 2
Загальна інформація про препарати на основі азоксистробіну та піраклостробіну [7]

Препаративна форма (діюча речовина)	Норма витрати препарату, максимальна кратність обробок	Культура, що обробляється
Амістар Екстра 280 SC концентрат суспензії (азоксистробін, 200 г/л + ципроконазол, 80 г/л)	0,5–0,75 л/га, дворазово	пшениця озима, ячмінь ярий
Квадріс 250 SC концентрат суспензії (азоксистробін, 250 г/л)	0,6 л/га, одноразово	капуста
	0,6 л/га, дворазово	картопля, цибуля
	0,6 л/га, триразово	огірки, томати
	0,8 л/га, дворазово	горох овочевий
	0,8 л/га, триразово	виноградники
	0,8–1,2 л/га, триразово	хмільники
Абакус мікрокапсульована емульсія (піраклостробін, 62,5 г/л + епоксиконазол, 62,5 г/л)	1,25–1,75 л/га, дворазово	пшениця озима та яра, яч- мінь ярий
	1,25–1,5 л/га, дворазово	буряки цукрові
Кабріо Топ водорозчинні гранули (піраклостробін, 50 г/кг + метирам, 550 г/кг)	2,0 кг/га, триразово	виноградники
Терсел водорозчинні гранули (піраклостробін, 40 г/кг + дитіанон, 120 г/кг)	2,0–2,5 кг/га, чотириразово	яблуня

На ефективність розділення речовин істотно впливає вибір елюенту. При підборі рухомої фази для хроматографічного розділення досліджуваних стробілуринів ми випробовували суміші ацетонітрил–вода, ацетонітрил–водні розчини ортофосфornoї або оцтової кислоти у різних за об'ємом співвідношеннях. У табл. 3 наведені рухомі фази, які визначені нами як оптимальні для елюювання досліджуваних сполук.

Оскільки спектри більшості пестицидів характеризуються поглинанням в ультрафіолетовій (УФ) зоні, а розчинники, що зазвичай використовуються в обернено-фазовій ВЕРХ (метанол, ацетонітрил, вода), прозорі для УФ випромінювання [1, 9], для визначення досліджуваних фунгіцидів ми використовували рідинний хроматограф Shimadzu (Японія) з УФ детектором з дейтерієвою лампою.

Для встановлення оптимальної чутливості, мінімальної кількості кожної сполуки, що детектується, та лінійного діапазону детектування в інжектор хроматографа з петлею 20 мкл вводили градувальні розчини азоксистробіну та піраклостробіну з різними концентраціями, починаючи з максимальної. Аналіз проводили при кімнатній температурі колонки. Після вибору оптимальної чутливості хроматографування кожного градувального розчину проводили тричі для побудови графіку залежності висоти хроматографічного піку досліджуваного фунгіциду від його концентрації.

Розроблені нами оптимальні умови визначення азоксистробіну та піраклостробіну методом високоефективної рідинної хроматографії узагальнені в табл. 3.

Таблиця 3
Умови визначення азоксистробіну та піраклостробіну методом ВЕРХ

Характеристика методу визначення	Умови хроматографування	
	азоксистробін	піраклостробін
Тип детектора	УФ	
Довжина хвилі детектування, нм	230	280
Колонка, розміри, мм	хроматографічна сталева, 250×4,6	
Нерухома фаза	Нуклеосил 100-5 C ₁₈	
Температура колонки, °C	кімнатна	
Рухома фаза	ацетонітрил – 0,1% водний розчин ортофосфornoї кислоти (70+30, об.+об.)	ацетонітрил – 0,5 % водний розчин оцтової кислоти (75+25, об.+об.)
Об'ємна витрата рухомої фази, мл/хв.	0,7	0,8
Чутливість, одиниці абсорбції на шкалу	0,025	0,014
Час утримування, хв.	5,0–5,1	5,3–5,5
Об'єм, що хроматографується, мкл	20	
Мінімальна кількість, що детектується, нг	10	
Лінійний діапазон детектування, нг	10–100	
Залежність висоти хроматографічного піку фунгіциду (відносні одиниці) від його концентрації у градувальному розчині (мкг/мл)	$y=11,91+352,71x$	$y=25,94+364,93x$

Хроматографічне розділення та детектування стробілуринів, як і інших пестицидів, є важливим етапом методики виконання вимірювань. В той же час для одержання достовірних результатів якісного та кількісного визначення пестициду в харчових продуктах не менш важливими є попередні стадії підготовки проби, а саме екстракція сполуки з проби, очистка отриманого екстракту від коекстрактивних речовин та його концентрування. Тому одним із завдань нашого дослідження була розробка способів підготовки проб сільськогосподарської продукції до подальшого хроматографічного визначення в них досліджуваних стробілуринів.

Одним із найпоширеніших методів вилучення пестицидів з харчових продуктів залишається рідинна екстракція, яка характеризується універсальністю, нетривалістю операцій, експресністю та не призводить до руйнації досліджуваних компонентів [1, 6]. Процеси екстракції тісно пов'язані з розчинністю сполук, з їх полярністю та діелектричною проникністю розчинника.

Одержані екстракти крім досліджуваної сполуки містять значну кількість домішок, переважно органічного походження, які ускладнюють подальше хроматографічне визначення та детектування. Коекстрактивні речовини призводять до появи сторонніх піків на хроматограмі, які можуть маскувати пестицид, що визначається [1, 8]. Цим обумовлена необхідність очищення екстрактів, для чого застосовують різноманітні фізичні та хімічні методи: вакуумну сублімацію, різні види хроматографії, перерозподіл між двома рідинами, що не змішуються, обробку кислотами або лугами, охолодження екстракту, вибір яких залежить від природи досліджуваної речовини та супутніх домішок [1, 10].

При опрацюванні методик визначення досліджуваних стробілуринів в сільськогосподарській продукції

ми використовували рідинну екстракцію. Піраклостробін з проб винограду, цукрового буряку та зерна хлібних злаків вилучали метанолом. Отримані екстракти очищали, регулюючи рН, перерозподілом у двох системах розчинників, що не змішуються (водний розчин метанолу–гексан та гексан–ацетонітрил). Екстракцію піраклостробіну з проб виноградного соку проводили гексаном після коагуляції ацетоном.

Азоксистробін з проб зерна пшениці вилучали ацетоном, цибулі та хмелю – метанолом, капусти – ацетонітрилом, картоплі, зеленого горошку, цукрового буряку – сумішшю ацетонітрил–вода, насіння соняшника та ріпаку – хлороформом. Отримані екстракти очищали перерозподілом у двофазній системі розчинників, а екстракти проб насіння олійних культур (соняшника та ріпаку) – ще й виморожуванням з сумішшю для коагуляції.

Розроблені нами оптимальні умови екстракції, очищення та хроматографічного визначення обох фунгіцидів були покладені в основу методичних вказівок з аналітичного визначення, які погоджені МОЗ України та затверджені Міністерством охорони навколишнього природного середовища України (табл. 4). Запропоновані методи з межами кількісного визначення азоксистробіну та піраклостробіну, що наведені у табл. 4, є високочутливими, селективними і дозволяють контролювати дотримання гігієнічних нормативів досліджуваних стробілуринів в сільськогосподарській продукції.

Висновки

1. Розроблено високочутливі та селективні методи якісної ідентифікації та кількісного визначення азоксистробіну та піраклостробіну в сільськогосподарській продукції, які дозволяють контролювати встановлені гігієнічні нормативи.

Таблиця 4
Гігієнічні нормативи та межі кількісного визначення азоксистробіну та піраклостробіну в сільськогосподарській продукції

Об'єкт дослідження	Максимально допустимий рівень, мг/кг	Межа кількісного визначення, мг/кг	Номер методичних вказівок
Азоксистробін			
Зерно пшениці	0,2	0,1	№ 608-2006 [4]
Цибуля зелена	0,05	0,05	№ 644-2006
Цибуля-ріпка	0,1	0,05	
Хміль (сирий)	0,4	0,4	
Капуста	0,2	0,1	№ 745-2007
Картопля	0,2	0,1	№ 827-2008
Зелений горошок	0,1	0,05	
Насіння соняшнику	0,2	0,2	№ 828-2008
Цукровий буряк	0,1	0,1	№ 829-2008
Насіння ріпаку	0,2	0,2	№ 873-2009
Піраклостробін			
Виноград	0,1	0,05	№ 634-2006 [5]
Виноградний сік	не допускається	0,1	
Цукровий буряк	0,2	0,1	№ 728-2007
Зерно хлібних злаків	0,2	0,1	

2. Впровадження офіційно затверджених методичних вказівок з визначення азоксистробіну та піраклостробіну методом ВЕРХ в практику роботи установ санітарно-епідеміологічної служби та Міністерства охорони навколишнього природного середовища України сприяє контролю за застосуванням у сільському господарстві препаратів на їх основі, удоскона-

ленню моніторингу пестицидів у довкіллі та розробці заходів з мінімізації їх шкідливої дії на організм населення.

Література

1. Клісенко М.А., Александрова Л.Г., Демченко В.Ф., Макарчук Т.Л. Аналітична хімія залишкових кількостей пестицидів.

- тицидів: Навч. посібник. – К.: ЕКОГІНТОКС, 1999. – 238 с.
2. Колесова Д.А., Чмырь П.Г. Защита плодоносящих садов яблони и груши // Защита и карантин растений. Приложение. – 2005. – № 6. – С. 49(1)–119(71).
 3. Колесова Д.А., Чмырь П.Г. Против парши яблони и груши // Защита и карантин растений. – 1997. – № 5. – С. 14–15.
 4. Методичні вказівки з визначення азоксистробіну в зерні пшениці методом високоефективної рідинної хроматографії: МУ № 608-2006 // Методичні вказівки з визначення мікрокілностей пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі. – Київ, 2008. – № 56. – С. 5–34.
 5. Методичні вказівки з визначення піраклостробіну у винограді і виноградному соку методом високоефективної рідинної хроматографії: МУ № 634-2006 // Методичні вказівки з визначення мікрокілностей пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі. – Київ, 2008. – № 59. – С. 164–179.
 6. Мокшина Н.Я., Ерина О.В., Шаталов Г.В., Быковский Д.В. Применение жидкостной экстракции в анализе водорастворимых витаминов // Реферати докладів другого міжнародного форуму „Аналитика и аналитики”. Воронеж, 22–26 вересня 2008 р. – Т. 2. – Воронеж, 2008. – С. 481.
 7. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (офіційне видання). – К.: Юнівест Маркетинг. – 2008. – 447 с.
 8. Практическая газовая и жидкостная хроматография: Учеб. пособие / Б.В. Столяров, И.М. Савинов, А.Г. Виттенберг и др. – СПб.: Изд-во С.-Петербургского университета, 1998. – 612 с.
 9. Садек П. Растворители для ВЭЖХ / П. Садек; Пер. с англ. А.А. Горбатенко и Е.И. Ревинной. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 704 с.
 10. Чмиль В.Д. Состояние и перспективы использования современных инструментальных методов анализа пестицидов в Украине // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 2. – С. 56–61.
 11. Шевчук І.В., Лошицький В.П. Проти хвороб яблуні та груші // Захист рослин. – 2002. – № 1. – С. 13–14.
 12. Pesticide residues in food – 2004: Evaluations: Part I – Residues: Volume 2 / Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group, Rome, Italy, 20–29 September 2004 // FAO Plant Production and Protection Paper 182/2. – Rome, 2005. – 1420 p.
 13. The e-Pesticide Manual [Електронний ресурс]: A World Compendium The e-Pesticide Manual / Version 3.2 2005–06. – Thirteenth Edition: CD-вид-во CDS Tomlin, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 32 Mb RAM; CD-ROM Windows 95/98/2000/NT/XP.

Summary

ANALYTICAL PROVISION FOR HYGIENICAL MONITORING OF STROBILURIN FUNGICIDES RESIDUAL QUANTITY IN AGRICULTURAL PRODUCTS

Korshun O.M.

Key words: strobilurin fungicides, high-performance liquid chromatography, agricultural products.

Were high-sensitivity and selective methods developed of or determination of azoxystrobin and pyraclostrobin with using high-performance liquid chromatography. The methods are grounded on extraction fungicides out of tests, rectification of extracts from coextract substances and further chromatography determination. Thresholds of quantitative detectability of both compounds makes it possible to control of observation of hygienic norms in agricultural products. Piraklostrobin and azoksistrobin are the synthetic analogues of strobiluriny it is matter which is abstracted from the culture of mushroom of *Strobilurus tenacellus* and renders a strong fungi toxic action. Strobilurines are is contact fungicides with the prolonged protective effect, oppress the mythochondryal breathing of pathogen, blocks the transition of electrons in the histohematins of b and c. Unlike triazoly, which are system fungicides, strobiluriny has kvazisystemic action, the mechanism of which consists of contact activity on the treated surface of plant with simultaneous absorption by sheet or fruit their waxen layer, by penetration inward and by a receipt to the opposite untillied surface as a result of gas diffusion in default of circulation in a plant with cellular juice. Introduction of the officially ratified methodical pointing on determination of azoxystrobin and pyraclostrobin method of high-efficiency liquid sorptography in practice of work of sanitary-epidemiological service establishments and Ministry of guard of natural environment of Ukraine is instrumental in control of application in agriculture of preparations on their basis, to the improvement of monitoring of pesticides in a natural environment and development of measures on minimization of their unfavorable operating on the population organism.

Institute for gygyene and ekology
National Medical University
named abter O.O.Bogomoletz

Матеріал надійшов до редакції 2. 10. 09

До відома авторів

1. Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.
2. До статті додається акт експертної комісії про відсутність інформації, що становить державну таємницю та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.
3. Авторський оригінал складається з двох примірників: – тексту (стаття 15 стор., огляд – 20 стор., коротке повідомлення – 7 стор.);
 - списку літератури (статті до 20, огляди до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел);
 - таблиць;
 - малюнків (не більше 4);
 - підписів до рисунків;
 - рефератів українською, російською та англійською мовами обсягом по 0,5 стор.
4. На першій сторінці зазначаються:
 - 1) шифр УДК;
 - 2) прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання;
 - 3) назва статті;
 - 4) установи, де працюють автори, місто;
 - 5) ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті.

На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися. Підписами автори також засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Вступ повинен відображати стан проблеми та встановлювати мету дослідження.

5. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері насиченим кольором через два інтервали на одній сторінці аркуша формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. При підготовці тексту на комп'ютері крім роздрукованого матеріалу **потрібно надавати дискету**, при цьому текст статті повинен бути в форматі **Microsoft WORD**. Це значно прискорить проходження статті в редакції.

6. Всі величини приводяться в одиницях СІ.

7. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, прізвище першого автора скорочена назва статті; на мікрофото – його верх і низ. У рукопису на лівому полі сторінок вказують місця таблиць, які друкуються на окремих аркушах і рисунків.

8. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку кирилицею, потім латиницею. Посилання в тексті зазначаються цифрами **у квадратних дужках**.

Порядок оформлення: для монографій – прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, видавництво, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщують статтю.

9. Редакція залишає за собою право на наукове і літературне редагування статті.

Додаток до правил оформлення статей

Рекомендовано міжнародним комітетом з науки про лабораторних тварин та підтримано ВОЗ

Необхідно подавати наступну інформацію:

- вид тварин;
- генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин) – медико-біологіческих исследований. – М., 1983. – С. 13-18.;
- категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус – Э.Х.Абдрашипова, Т.И.Зайцев, Т.П.Комаров и др. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья. //Ланималогия. – 1993. – №1. С. 7-12.;
- масу або вік тварин на початку експерименту, краще обидва показники;
- 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 клітин, тип підстилки);
- відповідність нормативів утримання тварин загальноприйнятими (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментально або іншою метою. – Страсбург, 1986);
- годування (ГОСТ або фабрична маркировка корму, режиму надання їжі та води);
- джерело набуття тварин та наявність сертифікату якості тварин;
- кількість тварин. Описати всі процедури, які виконуються на тварині протягом часу, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, що можуть спричинити тварині біль, а також відмітити використання при цьому методів анестезії.

При проведенні експерименту науковці повинні керуватися принципами гуманного відношення до лабораторних тварин, що використовуються в дослідках.

Information for authors

The Medical and Ecological Problem

Review, original and case-reports in Russian, Ukrainian or English are considered for publication in the quarterly *The Medical and Ecological Problem*. The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff choose two readers who review papers during two weeks. Then manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office to final acceptance.

However all review articles are accepted by Editor-in-Chief after taking advice of Editorial Board. A complete manuscript on floppy disc and two print-out copies should be submitted to the journal editor. The editor reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in a way that will not change its overall value. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the papers, which means that the copyright or any other rights of property of the third party are not violated nor the paper has been previously published or submitted for publication elsewhere and "We declare we do not workup on animals". After publishing the paper, the authors transfer the copyright to *Editorial Office*. Additionally manuscript must include the clause: "We declare that during research there were all patient's principles observed due to Helsinki Convention". In the case of reprints from other journals the authors are obliged to warrant permission from respective editors. Manuscript in both Polish and English should be prepared in an electronic form. *Title of the paper* in Russian, Ukrainian and English should be concise, it should not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The title

should be followed by names of authors, including first names, and affiliations. Main author and address for correspondence should be provided. It is indeed necessary to follow the guidelines on the title length.

Summary should be prepared in Russian, Ukrainian and English and not exceed 250 words. It must be structured within introduction, aim, material and methods, results and conclusion parts.

Key words provided in both Russian, Ukrainian and English should not exceed 7 in number.

The paper itself should be written in a concise and clear way; neither medical nor scientific slang words or phrases can be accepted. The text of original papers should be divided into paragraphs, including materials and methods, results and discussion. Latin names, as microorganisms and foreign words should be written in italics.

Abbreviations, symbols and units. Only common abbreviations may be left unexplained. Less known abbreviations and symbols must be explained when used for the first time in the manuscript. No abbreviations are acceptable in the title. SI units are recommended; however, also other generally used units (l, min., h, °C, Da, cal) are accepted.

Figures (drawings, photographs) should be numbered. Figure captions should be printed on a separate page. If figures are taken from published sources, the author must get appropriate editor's approval to publish them. Acknowledgment should be given at the end of the caption for such a figure. Color figures can be included for publication, however, in each case this should be agreed with the editor. Drawings should be prepared using tools available in word processors, in *Excel* or specialist editors e.g. *ZsxiDraw*. Figures drawn professionally in black India ink on white paper are also acceptable. Photographs must be of high quality. *Tables* should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Put explanatory matter in footnotes. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. *References* should be quoted subsequently in the text in square brackets [1,2]. Unpublished data can be referred to providing the source of information in brackets in the text. Each reference should include: Author's name and initial(s). Article name. Title. Abbreviated name of journal. Year; Volume: pages.