

8. El-Baz, N., Goldin, M. (1987). Continuous epidural infusion of morphine for pain relief after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 93, 878–883.

9. Van Ackern, K., List, W. F., Albrecht, M. (1991). *Anaesthesiologie und Intensivmedizin* 217. Springer-Verlag, 45–52.

10. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M. et al. (2011). Heart disease and stroke statistics -2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 123, e18–e209.

11. Constantinides, C., Mean, R., Janssen, B. J. (2011). Effects of isoflurane anesthesia on the cardiovascular function of the C57BL/6 mouse. *ILAR J*, 52, 21–31.

12. Goh, P. K., Chiu, C. L., Wang, C. Y. et al. (2005). Randomized double-blind comparison of ketamine-propofol, fentanyl-propofol and propofol-saline on haemodynamics and laryngeal mask airway insertion conditions. *Anaesth. Intensive Care*, 33 (2), 223–228.

13. Korkushko, O. V. (1980). *Klinicheskaja kardiologija v geriatricii*. Moscow: Medicina, 48.

Дата надходження рукопису 13.03.2015

**Лоскутов Олег Анатольевич**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, профессор, кафедры «Анестезиологии и интенсивной терапии», Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, Украина, 04112  
E-mail: doclosk@mail.ru

**Дружина Александр Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент, кафедры «Анестезиологии и интенсивной терапии», Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, Украина, 04112;  
анестезиолог, заведующий отделением, отделение «Экстракорпоральных методов лечения №8», ГО «Институт сердца», ул. Братиславская, 5а, г. Киев, Украина, 02660  
E-mail: druzhyna@gmail.com

УДК 618.3-06:616-053:618.2-048

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.42080

## ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА МІТОХОНДРІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ІНФІКОВАНИХ ВАГІТНИХ

© Н. М. Пасієшвілі

*Метою роботи було уточнення ролі оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції в розвитку перинатальних ускладнень у інфікованих вагітних. Застосування імунокоректорів та озонотерапії в комплексному лікуванні МПІ є патогенетично обґрунтованим ефективним методом профілактики перинатальних ускладнень у інфікованих жінок*

**Ключові слова:** оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, материнсько-плодова інфекція, медичний озон, імуноterapia

*The infected pregnant women have been various perinatal complications. The aim of the work was to clarify the role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the development of perinatal complications in infected pregnant.*

**Methods.** The study included 68 pregnant women with signs of maternal-fetal infection (MFI) and 30 pregnant women who were found infected (control group). Later pregnant with MFI were divided into 2 groups: the first included 30 women who received traditional antibacterial and antiviral therapy, the second group consisted of 28 women who were additionally given an immunomodulator in combination with ozone therapy.

**Results.** During pregnancy with MFI it is characterized the thrombophilic disorders, break immune homeostasis pregnant, endothelial dysfunction, which adversely affects perinatal indicators.

**Conclusions.** The use of immunomodulators and ozone therapy in the complex treatment of MFI is pathogenetically substantiated effective treatment of oxidative stress and mitochondrial toxicity in the prevention of perinatal complications in infected women

**Keywords:** oxidative stress, mitochondrial dysfunction, maternal-fetal infection, medical ozone, immunotherapy

### 1. Вступ

Численні дослідження демонструють взаємозв'язок між запальними захворюваннями вагітної та перинатальними ураженнями плоду [1, 2]. Дійсно у більшості жінок, які мають персистуючу бактеріальну

або вірусну мікрофлору, спостерігаються різноманітні ускладнення вагітності (самовільні викидні, передчасні пологи, антенатальна загибель плоду, ендометрити та інші) [1, 3]. Хронічна материнсько-плодова інфекція (МПІ) призводить до розвитку імунопатологічних

процесів, які реалізуються у вигляді перинатальних ускладнень [4].

## 2. Постановка проблеми

В останній час велика увага приділяється ролі оксидативного стресу в розвитку ускладнень вагітності (пreeклампсії, акушерських кровотеч), але його значення в генезі перинатальних ускладнень у вагітних з МПІ висвітлено недостатньо [5–7].

## 3. Літературний огляд

В структурі чинників патології вагітності, перинатальної захворюваності та смертності значного розповсюдження набуває внутрішньоутробне інфікування, внаслідок якого відбувається до 45 % перинатальних втрат. До теперішнього часу у вітчизняній та закордонній науці роль оксидативного стресу при МПІ у вагітних недостатньо досліджена, тактика лікаря не визначена, що змушує лікування в рамках антибіотикотерапії. Частота МПІ складає 24–32 % і має велике значення в патології гестаційного процесу. Наслідками МПІ при вагітності можуть бути вади розвитку, передчасне переривання вагітності, загибель плода, інфекційний процес у плода, новонародженого, вагітної, породіллі [1]. МПІ, викликана мікоплазмою, уреоплазмою та іншими чинниками, що передаються статевим шляхом, має ряд особливостей. По-перше, це відсутність у них клітинної стінки, що знижує імуногенність та фагоцитоз, робить їх нечутливими до β-лактамів, які частіш всього є антибіотиками вибору при МПІ. По-друге, мембранний паразитизм, який також знижує імуногенність та сприяє руйнуванню мембран з утворенням арахідонової кислоти та простагландинів, що сприяють перериванню вагітності. По-третє, здатність до руйнування ДНК сприяє виникненню вад розвитку плода. По-четверте, здатність до вилучення з середовища деяких речовин, наприклад аргініну також обумовлює цитопатичну дію [3]. Однак робіт з вивчення патогенетичних підходів до профілактики та лікування перинатальних ускладнень у вагітних з МПІ вірусного походження значно менше, ніж з дослідження бактеріальної чи грибкової інфекції. Останнім часом в літературі з'являються роботи присвячені вивченню імунного стану при МПІ у вагітних [2, 4], але недостатньо клінічних робіт, які б комплексно характеризували стан системи мати – плацента – плід, надавали можливість прогнозувати ісход вагітності, виявляли критерії діагностики стану матері та плода, запропоновували патогенетично обґрунтоване лікування. Сучасний арсенал засобів лікування МПІ передбачає специфічну антибактеріальну, антиоксидантну, детоксикаційну та імуномодуючу терапію. В останні роки в літературі з'явилося багато робіт в яких досліджується можливість застосування імунокоректорів при інфекції, флавоноїдів, антиоксидантів, детоксикантів, протимікробних препаратів [1]. Озонотерапія застосовується при лікуванні гінекологічної інфекції, лікуванні та профілактиці синдрому затримки розвитку плода. Аналіз даних вітчизняної та закордонної літератури дозволяє зробити висновок

про доцільність використання імунокоректорів та озонотерапії в комплексному лікуванні МПІ при вагітності. Таким чином, проблема МПІ у вагітних залишається актуальною в сучасному акушерстві та потребує подальшого вивчення.

## 4. Мета та методи дослідження

Метою роботи стало уточнення ролі оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції в розвитку перинатальних ускладнень у інфікованих вагітних, розробка патогенетичних методів їх корекції.

Під спостереженням знаходилися 68 вагітних з ознаками материнсько-плодової інфекції (МПІ) і 30 вагітних, у яких не виявлено інфікування (контрольна група). Вагітні з МПІ були розділені на 2 групи: до першої (порівняння) увійшли 30 жінок, які отримували традиційну антибактеріальну і протівірусну терапію, у другу (основну) групу увійшли 38 жінок, яким додатково призначали імуномодулятор (трансфер фактор) в сполученні з озонотерапією. Наявність інфікування вагітних встановлювали на підставі результатів клінічного, бактеріоскопічного, бактеріологічного, вірусологічного, імунологічного досліджень.

Для визначення наявності оксидативного стресу у вагітних вивчали баланс процесів окислення та протидію антиоксидантних систем. Серед продуктів ПОЛ визначали вміст гідроперекису ліпідів (ГЛ) – первинних продуктів ПОЛ та шифових основань (ШО) – кінцевих продуктів ПОЛ. Функцію антиоксидантної системи вивчали за такими показниками, як загальна антиокислювальна активність (АОА), глутатіонпероксидазна активність (ГПА) та ферментативну активність церулоплазміну (АЦП). Визначення рівня ендотоксину в сироватці крові проводилося за допомогою тесту Hbt LAL методом ELISA при довжині хвилі 405 нм. Мітохондріальну токсичність визначали за допомогою панелі HOXPSMAG-16K (Merk, Німеччина). Мітохондріальну токсичність визначали за допомогою вивчення рівня гліцерол-3-фосфату за методом А. І. Карпищенко [8].

Статистична обробка результатів досліджень проводилася на персональному комп'ютері з використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики за допомогою прикладного програмного забезпечення «Statistica» 7.0.

## 5. Апробація результатів дослідження

При аналізі результатів бактеріологічного аналізу *St. aureus* був виділений в 36 (52,9 %) спостереженнях, *Str. ruogenes* висівали у 22 (32,3 %) вагітних з МПІ. У 10 (14,8 %) пацієнток різні асоціації мікроорганізмів (протей, кишкова паличка, клібсієла). Також при обстеженні вагітних визначені трихомоноз – у 7 (10,3 %), бактеріальний вагіноз – у 13 (19,1 %), кандидозний вагініт – у 21 (30,9 %), мікоплазмоз – у 8 (11,8 %), уреоплазмоз – у 9 (13,2 %), хламідіоз – у 5 (7,4 %), ВПГ-2 – у 6 (8,8 %).

При оцінці перинатальних показників у вагітних з МПІ затримка росту плода виявлена у 39 (57,4 %) жінок. Ультразвукові ознаки плацентарної дисфункції

та материнсько-плодової інфекції були визначені у 28 вагітних з маловоддям (41,2 %), 24 – з багатоводдям (35,3 %), 18 — з гіпоплазією плаценти (26,5 %), 20 – з гіперплазією плаценти (29,4 %), 35 – з передчасним дозріванням плаценти (51,4 %). При вивченні показників ПОЛ продемонстровано, що вміст ГЛ у інфікованих вагітних достовірно підвищився в 4,3 рази в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Вміст кінцевих продуктів ПОЛ – ШО у всіх групах був в межах паритету (табл. 1).

Таблиця 1

Показники оксидативного стресу в досліджуваних групах

Показники	Інфіковані вагітні (n=68)	Основна група (n=38)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=30)
ГЛ, нмоль МДА/мл	11,2±1,4*	4,1±0,5	9,3±1,2*	2,6±0,9
ШО, УО/мл	1017,4±86,3	1214,8±56,7	1106,2±81,4	1284,2±68,5
АОА, %	19,2±2,4*	44,8±3,5	26,2±2,1*	49,3±4,4
АЦП, нмоль/мл	2,9±0,1*	2,3±0,5	2,5±0,2	1,8±0,3
ГПА, нмоль NADPH/мл	177,1±7,9*	140,5±6,1	164,2±4,8*	129,5±8,7

Примітка: \* – імовірність різниці з контролем ( $P < 0,05$ )

Аналізуючи отримані дані щодо стану оксидативних процесів у інфікованих вагітних, можливо припустити, що у відповідь на вільнорадикальну агресію активізуються антиоксидантні системи організму. При вивченні показників антиоксидантних систем виявлене вірогідне зменшення АОА і реактивна активація ГПА та ферментативно активної АЦП (табл. 1). Ці зміни свідчать про наявність оксидативного стресу у інфікованих вагітних, що потребує своєчасної корекції шляхом розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування з застосуванням імунокоректорів та озонотерапії, яка має антиоксидантну дію та націлена на зберігання вагітності та профілактику ускладнень.

Після проведеного лікування при порівнянні традиційного лікування та запропонованого методу було визначено покращення показників гідроперекиси ліпідів та антиокислювальної активності, що сприяло нормалізації окислювально-антиоксидантного балансу та зниженню кількості ускладнень перебігу вагітності.

Вміст ендотоксину в сироватці крові у вагітних з МПП в середньому складав 67,1±8,4 пг/мл, що майже в 3, 5 рази перевищувало контрольні показники (18,9±3,2 пг/мл). Після проведеного лікування рівень ендотоксину знизився в основній групі в 2,4 рази, в групі порівняння – в 1,5 рази, що вказує на високу ефективність запропонованої терапії вагітних з МПП. При аналізі мітохондріальної активності було визначено зниження вмісту гліцерол-3-фосфату у вагітних з МПП (на 36,8 %) та в групі порівняння (на 29,6 %) на відміну від основної групи, в якій цей показник був зменшений на 11,3 %, але вірогідно не відрізнявся від контрольних параметрів ( $P < 0,05$ ).

Дані про вихід вагітності в жінок обстежених груп продемонстрували, що в результаті проведення запропонованої корекції вдалося знизити частоту пе-

редчасних пологів в основній групі до 5,3 % проти 16,7 % в групі з традиційним лікуванням. При аналізі стану новонароджених за шкалою Апгар, оцінку 7–10 балів в основній групі отримали 35 (92,1 %) дітей, що було значно вищим, ніж після традиційного лікування – 22 (73,3 %). При аналізі маси тіла новонароджених, що народилися у вагітних з МПП, було виявлено, що в основній групі з масою більше 3000 г народилося 34 (89,5 %) дітей, що вище, ніж у групі порівняння – 20 (66,7 %) ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, в патогенезі розвитку ускладнень вагітності у інфікованих жінок ведике значення має оксидативний стрес та мітохондріальна токсичність, що підтверджується порушеннями в окислювально-антиоксидантній та ендотоксичній системах організму вагітної та прорявляється ускладненнями як з боку матері, так і з боку плода. Використання медичного озону в сполученні з імунокоректорами сприяє оптимізації перебігу гестаційного процесу за рахунок нормалізації мітохондріально-окислювальних факторів, що дозволяє оптимізувати ведення вагітності та значно поліпшити перинатальні показники.

## 6. Висновки

Перебіг вагітності на тлі МПП характеризується оксидативним стресом, ознаками мітохондріальної дисфункції, ендотоксінемією, що негативно впливає на перинатальні показники. Застосування імунокоректорів та озонотерапії в комплексному лікуванні МПП є патогенетично обґрунтованим ефективним методом лікування оксидативного стресу та мітохондріальної токсичності для профілактики перинатальних ускладнень у інфікованих жінок.

## Література

1. Тирская, Ю. И. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях [Текст] / Ю. И. Тирская, Т. Н. Белкова, Е. Б. Рудакова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 42–47.
2. Тютюник, В. Л. Изменения локального и системного иммунитета при оппортунистических инфекциях влагалища у беременных [Текст] / В. Л. Тютюник, Т. Э. Карапетян, А. Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 25–29.
3. Шестакова, О. И. Роль эндотоксина в диагностике осложненной послеродового периода [Текст] / О. И. Шестакова, Л. А. Подрез, И. И. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 53–57.
4. Воронова, И. И. Имунные факторы как причина осложнения протекания беременности [Текст]: зб. наук. пр. / И. И. Воронова, Т. Н. Демина // Асоц. акуш-гінек. України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 53–57.
5. Ванько, Л. В. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений [Текст] / Л. В. Ванько, В. Г. Сафронова, Н. К. Матвеева, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
6. Peter Stein, T. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome [Text] / T. Peter Stein, T. O. Scholl, M. D. Schluter, M. J. Leskiw, X. Chen, B. W. Spur, A. Rodriguez // Free Radical Research. – 2008. – Vol. 42, Issue 10. – P. 841–848. doi: 10.1080/10715760802510069
7. Rajmakers, M. T. The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after de-

livery in women with pre-eclampsia [Text] / M. T. Raijmakers, E. M. Roes, L. Poston, E. A. P. Steegers, W. H. M. Peters // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2008. – Vol. 138, Issue 1. – P. 39–44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.005

8. Карпищенко, А. И. Медицинские лабораторные технологии [Текст] / А. И. Карпищенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с.

#### References

1. Thirsk, Y. I., Belkova, T. N., Rudakova, E. B. (2011). Medical Management of intrauterine infection. *Obstetrics and ginekologiya*, 8, 42–47.

2. Tyutyunnik, V. L., Karapetyan, T. E., Donnikov, A. E. (2013). Changes in the local and systemic immunity for opportunistic infections of the vagina in pregnant. *Obstetrics and ginekologiya*, 8, 25–29.

3. Shestakov, O. I., Podrez, L. A., Baranov, I. I. (2011). The role of endotoxin in the diagnosis of postpartum complications. *Obstetrics and ginekologiya*, 6, 53–57.

4. Voronov, I. I., Demin, T. N. (2010). Immune factors as the cause of complications of pregnancy. *Zb. nauk. prats Asots. Akusha-ginek. Ukraini. Kiev: Intermed*, 53–57.

5. Roly, L. V., Safronova, V. G., Matveeva, N. K., Suhih, G. T. (2010). Oxidative stress in the genesis of obstetric complications. *Moscow: GEOTAR Media*, 264.

6. Peter Stein, T., Scholl, T. O., Schluter, M. D., Leskiw, M. J., Chen, X., Spur, B. W., Rodriguez, A. (2008). Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Radic Res*, 42 (10), 841–848. doi: 10.1080/10715760802510069

7. Raijmakers, M. T. M., Roes, E. M., Poston, L., Steegers, E. A. P., Peters, W. H. M. (2008). The transient increase of oxidative stress during normal pregnancy is higher and persists after delivery in women with pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 138 (1), 39–44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.08.005

8. Karpishchenko, A. I. (2013). *Medical laboratory technologies*. Moscow: GEOTAR Media, 792.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Лазуренко В. В.  
Дата надходження рукопису 17.03.2015*

**Пасішвілі Нана Мерабівна**, головний лікар, Харківський обласний клінічний перинатальний центр, вул. Малиновського, 4, м. Харків, Україна, 61052;  
кандидат медичних наук, доцент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, Україна, 61000  
E-mail: pasonana@mail.ru

УДК 618.11-006.6-089-008.9:577.151

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.42084

## ОПТИМИЗАЦИЯ МЕНЕДЖМЕНТА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

© А. Л. Ивченко

*Предложенная модель прогноза исхода заболевания на основании оценки уровня тканевых калликреинов обладает высокой прогностической ценностью и индексом точности, превышающими традиционные предикторы исхода заболевания, и может быть использована для выработки стратегии послеоперационной химиотерапии. Для разработки тактики комбинированного лечения больных раком яичников целесообразным является определение уровня экспрессии калликреина 5 и калликреина 13 в опухолевой ткани для определения прогноза выживаемости больных*

**Ключевые слова:** тканевые калликреины, рак яичников, прогноз выживаемости, послеоперационная химиотерапия, индекс точности

*The proposed model for prediction of disease outcome on the basis of assessing the level of tissue kallikreins has a high predictive value and accuracy index, and can be used to develop a strategy for post-operative chemotherapy.*

**Aim.** Increase the effectiveness of the combined treatment of patients with ovarian cancer by predicting and individualization of treatment strategies based on analysis of the content of kallikreins 5 (hK5) and 13 (hK13).

**Materials and methods.** All the patients underwent a comprehensive examination. Histological studies were conducted in the tissue removed during surgery. All patients studied a content of kallikrein 5 and 13 in cytosolic extract of tumor that removed during surgery.

**Results.** It can be stated that in the cytosolic extract of tissue of malignant ovarian tumors observed increase in the concentration of hK5 and a tendency to decrease in the concentration of hK13. The concentration of hK5 increases and concentration of hK13 decreases during decreasing the degree of differentiation and increasing the disease stage.

**Conclusions.** Prospects for further research in this area relate not only to exploring the use of kallikrein in the diagnosis of ovarian cancer and prognosis of the results of his treatment, but also developing new ways of chemotherapeutic effects on tumor growth.

**Keywords:** tissue kallikreins, ovarian cancer, prognosis of survival, postoperative chemotherapy, index of precision