

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКЕ НАУКОВО- ПРАКТИЧНЕ ОБ'ЄДНАННЯ
«МЕДИЦИНА ТРАНСПОРТУ»

ЗАПОРОЖЧЕНКО Марина Борисівна

УДК615.213.015.2:615.31:577.112.6.07

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ПОРУШЕНЬ ОВАРІАЛЬНО-
МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЗАПАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ ЗА УМОВ
СТРЕСУ У ЖІНОК, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ НА ВОДНОМУ
ТРАНСПОРТІ

14.01.38 - морська, авіаційна та космічна медицина

Автореферат
дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук

Одеса - 1997

Дисертацією є рукопис
Роботу виконано на базі Українського науково-практичного об'єднання
«Медицина транспорту», кафедри морської медицини Одеського державного
медичного університету МОЗ України

Науковий керівник

Академік АМН України,
доктор медичних наук, професор
Лобенко Анатолій Олександрович
Генеральний директор УНПО «Медицина транспорту»

Науковий консультант

Доктор медичних наук
Андрієвський Олександр Георгійович
завідуючий гінекологічним відділом УНПО
«Медицина транспорту»

Офіційні опоненти:

Доктор медичних наук, професор
Зелінський Олександр Олексійович
завідуючий кафедрою перинатальної медицини,
дитячої та підліткової гінекології
Одеського державного медичного університету

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Пономарчук Валерій Семенович
керівник функціонально-діагностичного офтальмоцентру
науково-дослідного інституту очних хвороб та тканинної
терапії імені В.П.Філатова АМН України

Провідна установа:

Український науково-дослідний інститут курортології і
медичної реабілітації МОЗ України, експериментальний
відділ

Захист відбудеться “___” _____ 1997 року о _____ годині на
засіданні спеціалізованої вченої ради Д05.03.01 при Українському науково-
практичному об'єднанні «Медицина транспорту» за адресою: 270049, м.Одеса,
вул. Суднобудівна, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Українського науково-
практичного об'єднання «Медицина транспорту»

Автореферат розіслано “___” _____ 1997 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук

Ігнат'єв О.М.

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00742635 (R)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Особливості роботи жінок на водному транспорті обумовлені несприятливими метеорологічними факторами, підвищеним шумовим фоном, тривалим утримуванням вимушеного положення, вібраційним впливом, а також впливом несприятливих фізичних та хімічних факторів виробничого середовища, важкими йонами, парами розчинників, різними видами теплового випромінювання [А.О.Лобенко, 1993]. Подібні численні впливи мають своїм результатом зниження імунологічної реактивності організму, підвищення частоти запальних захворювань жіночих статевих органів та порушення репродуктивної функції [О.Г.Андрієвський, 1995].

Порушення репродуктивної функції, яке викликане стресорними впливами, описані як в умовах експерименту на тваринах, так і в клінічній практиці [Андрієвський О.Г., 1995; Klinefelter H.F. et al., 1973; Lachelin G.C.L., Yen S.S., 1978; River C.et al., 1986]. Ці ефекти є опосередкованими центральними механізмами, оскільки використання кортикотропін- релізінг гормону у шурів та мавп викликає на гіпоталамічному рівні гальмування секреції ГРФ* як in vivo [River C. et al., 1986; Petraglia F.,et al., 1987; Xiao E.et al., 1989], так і in vitro на зрізах тканини мозку [Gambacciani M. et al., 1986].

Серед причин, що викликають порушення репродуктивної функції у жінок, провідне значення займає ендометріоз, а також хронічні запальні зміни придатків матки [Гуменецький І.Е. та співавт., 1996; Созанський О.М. та співавт., 1996]. Для розвитку цих захворювань показане характерне значення частих ангін, хронічної тонзилитогенної інтоксикації, котрі шляхом порушень гіпоталамо-гіпофізарної функції призводять до зниження вивільнення лютеотропіна, ФСГ та гіпофункції яєчника [Дубосарська З.М.та співавт., 1995; Beckham J.C. et al., 1992]. При цьому часто зустрічаються різні форми порушень оваріально- менструальної функції [Долженко І.С. і соавт., 1995; Зелінський О.О., 1995; Петербургская В.Ф., 1995; Liu J.H., 1990].

Таким чином, запальний хронічний процес можливо розглядати як стресогенний фактор, що залучає до течії захворювання центральні механізми регуляції репродуктивної функції жіночого організму [Андрієвський О.Г., 1995; Зелінський О.О., 1995; Liu J.H., 1990; Loucks A.B. et al., 1989].

Розглядаючи стрес-обумовлені механізми порушень репродуктивної функції, слід позначити роль ендогенної опіатної системи, яка опосередковує гальмівний вплив кортикотропін-релізінг фактора на секрецію ГРФ [River C.et al., 1986; Xiao E.et al., 1989], а також змінює активність імунної системи організму [Громов Л.А., 1992; Olson G.A. et al., 1989; 1993]. Останнє має важливе значення для аналізу патогенезу запальних захворювань жіночої статевої сфери. Так, в дослідженнях De Giorgi L., Altomare D. [1992] встановлено, що активація опіатної системи і симпатичної нервової системи після дії стресорного подразника супроводжується зниженням продукції інтерлейкіну - 2, що, в свою чергу, приводить до редукції лімфоцитарної відповіді та сприяє прогресивному розвитку інфекційного процесу.

З точки зору можливих підходів до терапії цих станів суттєвими є результати досліджень Н.М.Johnson et al., [1992], котрі показали, що використання антагоніста

опійних рецепторів налтрексона усуває пригнічення кілерної функції лімоцитів, яке викликається стресом у шурів.

Другим досить важливим загальним патогенетичним механізмом стрес-обумовленого розвитку запалення, котрий може змінювати активність імунної системи, та стан ендогенної опіатної системи, є перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), а використання антиоксидантів є досить ефективним лікувально-профілактичним фактором у жінок за умов дії несприятливих чинників суднового виробничого середовища [О.Г. Андрієвський, 1995].

Таким чином, розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування запальних гінекологічних захворювань у жінок, за умов їх роботи на водному транспорті, передбачає використання препаратів, які забезпечують перш за все запобігання стрес-індукованих змін в репродуктивній системі організму жінки, як сприятливого фону щодо розвитку патологічного процесу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт НВО "Медицина транспорту" та науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету (№ держреєстрації 01.86.000.6102).

Мета і задачі дослідження. Вивчити особливості перебігу запальних процесів геніталій у жінок, які працюють на водному транспорті та патогенетично обґрунтувати доцільність використання блокатора опіатних рецепторів налоксона та антиоксиданта-вітаміна Є в комплексній терапії жінок, які працюють на водному транспорті та страждають хронічними запальними захворюваннями геніталій з порушеннями оваріально-менструальної функції.

Для досягнення мети вирішувались такі задачі:

1. На основі даних епідеміологічної характеристики вивчити особливості перебігу запальних захворювань в стажевих групах "до 1 року", "1-3 роки", "більше 3 років".
2. Вивчити особливості агресивно-захисних поведінкових реакцій та статевої поведінки шурів-самиць та самців за умов іммобілізаційно-больового стресу.
3. Дослідити ефекти окремого та комбінованого застосування налоксона і вітаміна Є на стрес-обумовлені порушення складних форм поведінки у шурів.
4. Вивчити ефекти дельта сон-індукуючого пептиду (ДСІП) на викликані іммобілізаційно-больовим стресом порушення статевої поведінки у шурів.
5. Дослідити особливості атретичних змін з боку фолікулів яєчників у гіпофіз-ектомованих тварин з введенням естрогенів за умов використання налоксону та лей-енкефаліну.
6. Вивчити ефективність застосування в комплексній терапії жінок налоксону та вітаміну Є в залежності від форми порушень оваріально-менструальної функції, тривалості захворювання та стажу роботи на водному транспорті.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в практиці морської медицини та акушерсько-гінекологічній практиці на основі комплексних досліджень вивчені особливості перебігу запальних процесів геніталій у жінок, які працюють на водному транспорті, в залежності від стажу роботи на виробництві. Вперше показано, що викликане іммобілізаційно-больовим стресом порушення поведінки спарювання нормалізується під впливом використання налоксону в незначній (1.0 мг/кг, в/очер)

дозі, в той час, як більша доза препарату (10.0 мг/кг, в/очер) посилює поведінкові порушення. ДСПІ (100 мг/кг, в/очер), а також вітамін Є (50.0- 200.0 мг/кг, в/очер) викликають стрес-протекторні ефекти за даних умов експерименту. Вперше встановлено, що за умов комбінованого використання налоксону та вітаміну Є виявляється потенційований стрес-протекторний ефект препаратів щодо порушень поведінки, індукованих іммобілізаційно-больовим стресом у щурів-самиць. Вперше встановлено, що при застосуванні естрогенів (диметилсильбестрола), за умов гіпофізектомії атретичні зміни фолікулів розмірами 100-200 мкм, блокуються застосуванням налоксону та процес атрезії посилюється за умов активації ендогенної опіатної системи під впливом лей-енкефаліну. Вперше встановлена залежність ефективності використання налоксону в комбінації з антиоксидантами від типу порушень оваріально-менструальної функції у жінок, які працюють на водному транспорті, яка є максимальною за умов олігоменореї та зменшується при альгодисменореї. Визначена більша ефективність використання налоксону та вітаміну Є в комплексній терапії жінок з меншою давністю хронізації запального процесу та меншим стажем роботи на водному транспорті.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дозволяють поширити уявлення щодо механізму формування порушень оваріально-менструальної функції у жінок, які відчувають вплив стресорних чинників у зв'язку з їх професійною діяльністю. Розроблена модель стрес-індукованих порушень поведінки спарювання може бути використана для розробки та патогенетичного обґрунтування методів комплексної терапії. Вперше чітко визначена залежність частоти запальних процесів геніталій у жінок, які працюють на водному транспорті, від стажу роботи на виробництві та встановлені особливості перебігу запальних процесів в цій професійній групі. Ефективність комбінованого використання налоксону та вітаміну Є свідчить про доцільність застосування цього комплексу в практичній діяльності гінекологічних закладів, з метою корекції загальних порушень в організмі при запальних захворюваннях геніталій, а також оваріально- менструальної та статевої функції зокрема.

Основні положення, що виносяться на захист:

1. Під впливом своєрідної екологічної системи «людина-судно-оточуюче середовище» перебіг запальних захворювань геніталей набуває свої особливості, які прогресують в залежності від стажу праці на виробництві.
2. У механізмах порушень оваріально-менструальної функції жінок, які страждають на гінекологічні захворювання запального генезу та підпадають під вплив стресу протягом роботи на водному транспорті, важливе значення мають порушення опіатобумовлених ланок регуляції.
3. Зміни показників ПОЛ-антиоксидантного захисту пов'язані з тривалістю перебігу запальних захворювань, типом оваріально-менструальних порушень та є найбільш виразними при значній тривалості захворювання та при порушеннях оваріально-менструальної функції з компонентами альгодисменореї.
4. Сумісне застосування вітаміну Є та налоксону спричиняє потенційовану стрес-протекторну дію за умов експериментального іммобілізаційно-больового стресу.

5. Ефективність застосування налоксону і вітаміну Є залежить від типу розладнаних оваріально-менструальної функції та є найбільш виразною при олігоменореї та у меншому ступені при альгодисменореї.

Особистий внесок автора. Автор самостійно здійснювала планування, проведення всіх експериментальних та клінічних досліджень, узагальнення та аналіз результатів, формулювання висновків роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені в учбово-методичному посібнику для лікарів суднової медицини та медичних фахівців, які працюють на водному транспорті: "Надання невідкладної гінекологічної допомоги жінкам, які працюють на водному транспорті" (Одеса, 1995). Результати досліджень впроваджені в практику акушерсько-гінекологічної служби баєйну (Одеса, Миколаїв, Іл'їчівськ, Ізмаїл, Рені, Кілія, Ялта, Євпаторія, Феодосія, Чорноморськ), пологодопоміжних закладах Одеси та Миколаєва, використовуються в лекціях кафедр морської медицини та акушерства і гінекології Одеського державного медичного університету. Матеріали дисертації докладено на спільному засіданні кафедр морської медицини і кафедри акушерства та гінекології Одеського державного медичного університету (Одеса, 1995, 1996), 10-му з'їзді акушерів-гінекологів України (Одеса, 25-27 вересня 1996), конференціях молодих вчених та фахівців Одеського державного медичного університету (Одеса, 1995, 1996), конференції молодих вчених, яка присвячена VI-му Конгресові СФУЛГ (Одеса, 1996), республіканській конференції "Нові медичні технології" (Одеса, 1996), Обласних засіданнях спільнот акушерів-гінекологів Одеси та Миколаєва (1995, 1996), обласних та міжобласних (Одеса, Миколаїв) науково-практичних конференціях.

Публікації. За темою дисертації надруковано 10 наукових робіт, з яких три - у фахових журналах.

Структура та об'єм дисертації. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, опису методів досліджень, 4 розділів результатів власних досліджень, загального закінчення, висновків, практичних рекомендацій. Робота викладена на 191 сторінці друкарського тексту, ілюстрована 27 малюнками та 11 таблицями. Показник літератури містить 307 джерел, серед яких 164 - на англійській мові.

ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Матеріал та методи досліджень

Проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт, історій захворювання, результатів онкопрофоглядів, судових документів: журналу реєстрації амбулаторних хворих (форма П 074), медичної карти амбулаторного хворого (форма П 25), медичної карти стаціонарного хворого (форма П 003, обмінної вкладки до індивідуальної карти амбулаторного хворого, обстежено 7329 жінок, з котрих 4310 (58,8%) склали працівники водного транспорту, а 3019 (41,2%) - контрольна група. По стажовим групам: "до 1 року" - досліджувана група складала 1874 (25,5%) жінок, контрольна 910 (12,4%), "1-3 років" - відповідно 1580(21,5%), 1265(17,3%), "більше 3 років" - 856 (11,8%) та 844(11,5%).

Важливою особливістю відбору респондентів (274 жінок) було те, що всі жінки мали стаж роботи на судах не менше 5 років, а первинний діагноз був встановлений

не менше, ніж через 2 роки від початку їх роботи в умовах плавання на судах. Контрольну групу склали практично здорові 37 жінок віком від 18 до 35 років, які працюють на водному транспорті. При цьому жінок розділяли на групи по ознакам різних форм порушень менструальної функції (олігоменорея, альгодисменорея та без порушень менструальної функції), а також по тривалості захворювання (до року та від року - до трьох років).

Експерименти по вивченню ефектів стресорних впливів на організм тварин виконані на щурах-самцях та самцях лінії Вістар масою 160-180 г, котрі знаходились в звичайних умовах утримування та годування.

Стрес у тварин викликали щоденною імобілізацією протягом 1.5 годин в поєднанні з поодинокими ударами електричним струмом напругою 50 В та тривалістю 5 с, котрі подавали на проксимальний відділ хвоста з інтервалами в 5 с протягом шести днів [Я.Буреш та співавт., 1991]. Через 2 години після припинення останньої стимуляції у тварин вивчали виразність агресивно-захисної поведінки, котру оцінювали відповідно до чотирьохбальної шкали при взятті їх рукою [Я.Буреш та співавт., 1991]. Контролем служили інтактні тварини аналогічного віку та маси.

Поведінку спарювання у щурів досліджували за методикою Bertant H., Sachs B.D. [1973], відповідно до якої оцінювали латентність садки самця, латентність інтроемісії, частоту садок самця в двох еякуляційних серіях а також латентність еякуляції.

ДСПІ (синтезований в лабораторії хімії пептидів Інституту Біоорганічної хімії ім. М.М.Шемякіна та Ю.В.Овчинникова АН Росії, Москва) розчиняли *ex tempore* в 0.9% розчині NaCl та вводили в/очер (0.1 мг/кг) в об'ємі 0.3-0.5 мл/100 г маси тварини за 30 хв до стресорного впливу. Подібним чином використовували лей-енкефалін ("Sigma", США). Тваринам контрольної групи в/очер вводили фізіологічний розчин. По закінченні експерименту проводили евтаназію в/очер введенням великої дози нембуталу (100 мг/кг). Макроморфологічно досліджували стан внутрішніх органів тварин (наднирники, кишечник).

Досліди по вивченню процесів атрезії проведені на нестатевозрілих самцях лінії Вістар віком 21-23 доби, котрим здійснювали гіпофізектомію під нембуталовим наркозом (40 мг/кг), для чого використовували трансаурикулярний доступ [Я.Буреш і співавт., 1991]. Починаючи з першого дня тваринам в/очер вводили диетилсильбестрол із розрахунку 5 мг/кг [Я.Буреш і співавт., 1991]. Налоксон вводили щоденно в дозі 5.0 мг/кг, в/очер. Протягом з 4-ї по 7-у добу з моменту операції візуально верифікували повноту гіпофізектомії, після чого яєчники тварин фіксували в формаліні, тканину дегідрували, парафінізували та виготовляли зрізи з кроком в 8 мкм, котрі фарбували гематоксилином та еозином для наступного морфометричного аналізу та оцінки атрезії.

Для визначення процесів ПОЛ в плазмі і еритроцитах жінок вимірювали концентрацію малонового діальдегіду (МДА) за методом Zalkin, Tappel в модифікації А.П.Левицького, Е.К.Гуркевич, [1976]. В роботі також проводилося визначення вільних жирних кислот В.А.Шатерникову і Л.А.Савчук. В якості показника функціонального стану антиоксидантної системи організму вивчалась активність ферменту глутатіонредуктази (ГР) (КФ 1.6.4.2) за методом Wasserzug. У всіх пробах визначали за-

гальний блок щодо оцінки ступеня гіпропротеїнемії та розрахунку питомої концентрації МДА, ВЖК, активності ГР.

Всі отримані результати обробляли за допомогою загальноприйнятих в медико-біологічних дослідженнях параметричних та непараметричних методів статистичного аналізу [Сепетлів Д., 1968; Гублер Е.В., Генкін А.А., 1973; Я.Буреш і співавт., 1991]. Для вивчення характеру взаємодії препаратів - налоксону та α -токоферолу використовували ізоболографічну методу [De Jogh, 1961; Wallin R.F. et al., 1970]. Використовувалась також програма статистичної обробки 'Primer' на комп'ютері IBM АТ.

Епідеміологічна характеристика захворюваності жінок, які працюють на водному транспорті

Щодо встановлення особливостей перебігу запальних захворювань у жінок, які працюють на водному транспорті, нами була складена еколого-епідеміологічна характеристика захворюваності запальними процесами.

Із загальної гінекологічної захворюваності, захворюваність запальними процесами у жінок, які працюють на водному транспорті в стажевій групі "до 1 року" складала $28,4 \pm 0,47\%$ (контроль - $23,3 \pm 0,71\%$, $P < 0,05$), "1-3 роки" - $25,6 \pm 0,85\%$ ($24,1 \pm 0,47\%$, $P < 0,05$), "більше 3 років" - $35,1 \pm 0,53\%$ (контроль - $23,6 \pm 0,73\%$, $P < 0,05$). Нами зазначено вірогідне підвищення первинної захворюваності в стажевій групі "більше 3 років" ($43,1 \pm 2,7\%$ проти $36,7 \pm 2,2\%$, $P < 0,05$).

Встановлено, що в стажевій групі "1-3 роки" локалізація запального процесу в матці досягає $4,1 \pm 0,3\%$ (контроль $2,2 \pm 0,2\%$, $P < 0,05$), а в стажевій групі "більше 3 років" - $5,2 \pm 0,3\%$ (контроль $2,3 \pm 0,3\%$, $P < 0,05$). Локалізація запального процесу в придатках матки в стажевій групі "1-3 роки" вірогідно знижена ($95,9 \pm 0,8\%$ проти $97,8 \pm 0,5\%$, $P < 0,05$) при збереженні тенденції щодо збільшення виразності даних змін в стажевій групі "більше 3 років" ($94,8 \pm 0,6\%$ проти $97,7 \pm 0,7\%$, $P < 0,05$). Підвищується частота патологічних станів при котрих початок захворювання пов'язаний з висхідною інфекцією матки та труб, чому сприяли пологи (стажева група "1-3 роки" - $20,5 \pm 1,2\%$ проти $17,1 \pm 1,1\%$, $P < 0,05$; стажева група "більше 3 років" - $23,5 \pm 0,9\%$ проти $16,7 \pm 1,8\%$, $P < 0,05$), а також внутрішньоматочні втручання (стажева група "1-3 роки" - $55,8 \pm 1,8\%$ проти $44,5 \pm 1,6\%$, $P < 0,05$; стажева група "більше 3 років" - $52,5 \pm 2,1\%$ проти $44,7 \pm 1,9\%$, $P < 0,05$). Подібна картина була і при вивченні виразності болювого синдрому внизу живота та поперека за ірадіацією в нижні кінцівки, область заднього проходу та піхви. Так, в стажевій групі "1-3 роки" частота даного синдрому відзначається в $77,5 \pm 2,1\%$ проти $73,9 \pm 2,4\%$ ($P < 0,05$), а в стажевій групі "більше 3 років" - $83,2 \pm 2,5\%$ проти $72,9 \pm 2,1\%$ ($P < 0,05$). Зниження чи втрата працездатності в стажевій групі "1-3 роки" складала $68,9 \pm 1,4\%$ проти $63,0 \pm 1,3\%$ ($P < 0,05$), а в стажевій групі "більше 3 років" - $77,1 \pm 1,8\%$ проти $64,6 \pm 1,9\%$, ($P < 0,05$), як і підвищення емоційної рухомості (стажева група "1-3 роки" - $75,8 \pm 1,8\%$ проти $71,9 \pm 1,9\%$, $P < 0,05$; стажева група "більше 3 років" - $83,8 \pm 1,7\%$ проти $71,8 \pm 1,5\%$, $P < 0,05$, та швидкої втомлюваності (стажева група "1-3 роки" - $79,1 \pm 1,8\%$ проти $72,6 \pm 1,9\%$, $P < 0,05$; стажева група "більше 3 років" - $83,2 \pm 2,4\%$ проти $72,9 \pm 1,7\%$, $P < 0,05$ при відсутності динаміки в частоті порушень у суміжних органах.

Найбільш виразні зміни спостерігались з боку оваріально-менструального циклу, котрі в стажевій групі "1-3 роки" зустрічаються в $81,4 \pm 1,1\%$ проти $60,1 \pm 1,4\%$ (на $21,3\%$ частіше) і в стажевій групі "більше 3 років" в $91,1 \pm 1,5\%$ проти $60,5 \pm 1,3\%$ (на $30,5\%$ частіше, ніж в контролі). Частота менометрорагій у жінок, які працюють на водному транспорті, вірогідно ($P < 0,05$) збільшується в стажевій групі "більше 3 років" ($10,1 \pm 0,8\%$ проти $8,0 \pm 1,1\%$), як і частота опсоменорей ($6,9 \pm 0,9\%$ проти $4,1 \pm 0,3\%$, $P < 0,05$), в той час, як частота перед- та пост-менструальних кровотеч збільшується в стажевій групі "1-3 роки" ($10,4 \pm 1,4\%$ проти $6,9 \pm 1,8\%$, $P < 0,05$), залишаючись на таких же цифрах і в стажевій групі "більше 3 років" ($10,3 \pm 1,1\%$ проти $6,7\%$, $P < 0,05$). Частота порушень оваріально-менструальної функції при альгодисменорей відповідно складала в стажевій групі "1-3 роки" - $44,4 \pm 1,5\%$ проти $32,1 \pm 1,6\%$, $P < 0,05$; стажевій групі "більше 3 років" - $47,9 \pm 0,9\%$ проти $33,7 \pm 1,3\%$, $P < 0,05$ та олігоменорей - в стажевій групі "1-3 роки" - $13,2 \pm 0,6\%$ проти $7,7 \pm 0,6\%$, $P < 0,05$; стажевій групі "більше 3 років" - $15,9 \pm 0,5\%$ проти $8,0 \pm 0,3\%$, $P < 0,05$).

В стажевій групі "більше 3 років" відмічається підвищення частоти відносної аноргамії ($15,6 \pm 1,3\%$ проти $11,5 \pm 1,1\%$, $P < 0,05$), патологічних положій ($3,4 \pm 0,4\%$ проти $2,3 \pm 0,3\%$, $P < 0,05$). В той же час вже в стажевій групі "1-3 роки" підвищується відсоток вторинної фригідності ($11,3 \pm 0,5\%$ проти $9,2 \pm 0,4\%$, $P < 0,05$), котрий збільшується в стажевій групі "більше 3 років" ($13,4 \pm 0,4\%$ проти $9,3 \pm 0,5\%$, $P < 0,05$). Подібна картина і при синдромі "больового статевого акту" (стажева група "1-3 роки" - $23,1 \pm 1,7\%$ проти $17,1 \pm 1,4\%$, $P < 0,05$; стажева група "більше 3 років" - $28,3 \pm 1,2\%$ проти $17,3 \pm 1,1\%$, $P < 0,05$).

Таким чином, найбільш виразні зміни у жінок, які працюють на водному транспорті і страждають на запальні захворювання геніталей, відмічаються з боку оваріально-менструальної функції.

Експериментальне відтворення стрес-індукованих порушень репродуктивної функції та обґрунтування методу фармакологічної корекції

В цій частині роботи були вивчені особливості стрес-провокованих поведінкових реакцій шурів-самиць та самців як маркерів загальних стресорних змін та проведена розробка комбінованих методів фармакологічного припинення цих станів.

За умов відтворення імобілізаційно-больового стресу визначення виразності агресивно-захисної поведінки (АЗП) показало, що в ранньому періоді у самиць (30 хв з моменту припинення стресу) виразність поведінкових змін складала $3,2 \pm 0,4$ бала, що було більше, ніж в контролі ($0,7 \pm 0,2$ бала) ($P < 0,001$). Виразність АЗП у шурів-самців в цей період складала $2,7 \pm 0,3$ бала (в контролі - $0,6 \pm 0,2$ бала) ($P < 0,01$). У віддаленому періоді (3 г з моменту припинення стресу) виразність досліджуваних показників у шурів самиць та самців складала, відповідно, $2,4 \pm 0,3$ та $1,1 \pm 0,3$ балів ($P = 0,009$). При цьому в групі шурів-самиць АЗП залишалась вірогідно більш виразною, ніж в контролі ($0,5 \pm 0,2$ бала) ($P < 0,001$), в той час, як в групі шурів-самців відмінності були відсутні ($0,7 \pm 0,3$ бала) ($P = 0,122$).

Таким чином, за умов імобілізаційно-електробольового стресу АЗП шурів зберігається протягом більш тривалого часу у самок після припинення впливу стресорного подразника.

В наступній серії спостережень досліджували ефекти вітаміну Є на АЗП у шурів-самиць, яка була індукована імобілізаційно-больовим стресом. За умов використання вітаміну Є (100 мг/кг, в/очер, за 30 хв до початку стресорного впливу) виразність АЗП в ранній фазі постстресорного періоду (30 хв з моменту припинення стресу) склала 2.3 ± 0.4 бала і не відрізнялась від контролю ($P > 0.05$). Використання більшої дози вітаміну Є (500 мг/кг) суттєво зменшувало виразність АЗП, інтенсивність котрих складала 1.6 ± 0.4 бала ($P < 0.05$). Використання налок-сону викликало деяке посилення виразності АЗП при введенні більшої дози пре-парату (10.0 мг/кг) - до 3.7 ± 0.4 бала ($P > 0.05$). Комбінований вплив вітаміну Є (100 та 50 мг/кг) і налок-сону (1.0 мг/кг) супроводжувалось значним зниженням інтенсивності АЗП шурів, відповідно, до 1.2 ± 0.3 та 0.7 ± 0.2 бала ($P < 0.05$).

Використання вітаміну Є (500 мг/кг) знижувало виразність АЗП у віддаленому (3 г з моменту припинення стресу) періоді до 0.8 ± 0.3 балів, що було менше, ніж у стресованих тварин без лікування ($P < 0.05$). Подібну по своїй виразності дію реєстрували в групах, де здійснювалось комбіноване використання вітаміна Є (100 і 250 мг/кг) і налок-сону (1.0 мг/кг) ($P < 0.05$).

Імобілізаційно-больовий стрес у самиць супроводжувався суттєвими змінами показників спарювання тварин. За цих умов спостерігалось збільшення латентних періодів садки та інтромісії - відповідно в 3.8 ($P < 0.05$) та 3.36 разів ($P < 0.01$). Крім того, значно зменшувалась частота садок - в 4.38 в першій серії ($P < 0.05$) і в 9.3 в другій серії спостережень ($P < 0.01$). За умов стресування самців показники спарювання не змінювались.

В умовах застосування ДСП (100 мкг/кг, в/очер) латентний період садки та інтромісії склали, відповідно, 110.0 ± 27.5 та 195.0 ± 39.7 с, що не відрізнялось від показників в контролі ($P > 0.05$). Частота інтромісії в першій і другій серіях спостережень складала, відповідно, 2.1 ± 0.5 та 1.4 ± 0.7 , що також не відрізнялось від показників в контрольній групі ($P > 0.05$).

Під впливом налок-сону (1.0 мг/кг, в/очер) знижувався латентний період садки самця, котра за цих умов складала 95.6 ± 26.6 с, що не відрізнялось від показника в контролі ($P > 0.05$). Латентний період інтромісії склав 115.7 ± 30.5 , що також не відрізнялось від показника в контрольній групі тварин ($P > 0.05$). Такими, як в контролі, також були показники частоти садок в окремих серіях (відповідно, 3.2 ± 0.5 та 2.6 ± 0.7 , частота інтромісії в окремих серіях (12.7 ± 4.5 та 6.0 ± 2.7), а також латентний період еякуляції, котрий в першій серії склав 580.6 ± 47.8 , другій - 340 ± 35.6 с ($P > 0.05$). Введення великої дози налок-сону (10.0 мг/кг, в/очер) викликало збільшення латентного періоду садки тварин - до 190 ± 30.6 с, а також латентного періоду інтромісії - до 230.4 ± 40.7 с, що було більше, ніж в контролі ($P < 0.05$). Також зменшувались показники частоти садок у двох серіях (відповідно 0.5 ± 0.5 та 0.8 ± 0.3), частота інтромісії - в першій серії до 5.2 ± 1.0 , в другій - 1.3 ± 0.4 ($P < 0.05$). Вірогідно збільшувались латентні періоди еякуляції - в першій серії до 1100 ± 92.7 с і в другій - до 889 ± 56.5 с ($P < 0.05$).

Під впливом вітаміну Є (100.0 мг/кг) спостерігалось деяке зменшення латентного періоду садки - до 140.0 ± 23.2 с, хоча зберігались вірогідні відмінності в порівнянні з контрольною групою ($P < 0.05$). Також більшим був латентний період інтромісії - 290.0 ± 40.4 с ($P < 0.05$). Частота садок, однак, як у першій, так і в другій серіях значно зростала - відповідно до 2.0 ± 1.2 та 1.6 ± 0.8 і не відрізнялась від контрольних значень ($P > 0.05$). Також не відрізнялись від контролю і показники частоти інтромісії і латентні періоди еякуляції ($P > 0.05$). Під впливом більшої дози вітаміну Є (500 мг/кг, в/очер) всі досліджувані показники не відрізнялись від відповідних значень в групі контрольних тварин ($P > 0.05$).

У наступній серії досліджень вивчали можливість потенціювання дії препаратів за умов порушень поведінки спарювання при стресі шурів-самиць. В тесті статевої поведінки спарювання у шурів ED_{50} вітаміну Є склала 140.1 мг/кг, а ED_{50} налоксону при його центральному застосуванні - 350.5 мкг. Введення дози налоксону, яка дорівнювала його 80% від ED_{50} , зменшувало ED_{50} вітаміну Є більше, ніж в 12 разів. Побудування ізоболограми, виявило потенціювання взаємодії налоксону та вітаміну Є.

До задачі наступної частини досліджень увійшов експериментальний аналіз можливих механізмів здійснення ефектів налоксону на репродуктивну систему шурів. Було досліджено вплив налоксону та агоніста опіатних рецепторів лей-енкефаліну на процеси атрезії у гіпофізектомованих нестатевозрілих самиць шурів лінії Вістар.

За умов системного використання налоксону (5.0 мг/кг, в/очер щоденно протягом 4-х діб з моменту гіпофізектомії) спостерігалось деяке зростання загального числа атретично змінених фолікулів, число котрих на четвертий день склало 86 з 199, а на сьомий - 103 з 174 по відношенню до загального числа фолікулів. Під впливом налоксону відбувалось значне зростання числа атретично змінених фолікулів в групах з їх розміром 100 та 100-200 мкм, де їх число склало відповідно 8 з 53 та 21 з 78 ($P < 0.05$ у порівнянні з контролем (гіпофізектомовані шури без використання налоксону)).

Під впливом лей-енкефаліну (1.0 мг/кг, в/очер щоденно протягом чотирьох діб з моменту гіпофізектомії) відмічалось деяке зниження загального числа атретично змінених фолікулів, число котрих на четверту добу склало 57 з 195, а на сьому - 82 з 172 по відношенню до загального числа фолікулів. На четверту добу з моменту гіпофізектомії спостерігалось зниження числа атретично змінених фолікулів розміром 100-200 мкм, число котрих в цій групі склало 3 з 60 (5%) ($P < 0.05$) у порівнянні з відповідними показниками в контролі.

Таким чином, отримані результати свідчать, що в основі ефектів налоксону можуть знаходитись ефекти препарату на центральні ланки регуляції дозрівання фолікулів яєчника.

Показники ПОЛ та антиоксидантної активності (ГР) за умов різної тривалості запальних змін та різних форм порушень менструального циклу

Вивчення ПОЛ та ГР у жінок які страждають порушеннями менструального циклу за типом олігоменореї при тривалості запальних змін до року, показали, що рівень МДА в плазмі крові складав 9.2 ± 0.56 мкмоль/л і не відрізнявся від контрольних значень ($P = 0.08$). Концентрація ВЖК склала 22.0 ± 0.53 мкг/л, що було більше, ніж з контролі ($P < 0.05$). Активність ГР склала 0.912 ± 0.021 мк-кат НАДФН/л, що не пере-

вищувало відповідний результат в контролі ($P > 0.05$). В цій групі пацієнтів вміст МДА в еритроцитах склав 168.6 ± 5.6 ммоль/л, що не відрізнялось від показників в контролі ($P > 0.05$). Рівень ВЖК дорівнював 2027 ± 54.5 мкг/л, що було більше ніж у показників контрольної групи ($P < 0.01$). В той же час, активність ГР складала 27.6 ± 0.30 мк-кат НАДФН/л ($P < 0.01$).

При давнині запальних захворювань до року і при розладах менструальної функції по типу альгодисменореї вміст МДА в плазмі крові значно перевищував такий в контролі і складав 21.7 ± 1.24 мкмоль/л ($P < 0.001$). Концентрація ВЖК складала 57.6 ± 3.89 мкг/л, що було більше, ніж в контролі ($P < 0.001$). Активність ГР складала 2.98 ± 0.07 мк-кат НАДФН/л, що перевищувало такий результат в контролі ($P < 0.01$). Вміст МДА в еритроцитах склав 270.5 ± 10.8 ммоль/л, що було більше, ніж в контролі ($P < 0.01$). Рівень ВЖК був рівний 2876 ± 92.6 мкг/л, активність ГР - 43.3 ± 0.9 мк-кат НАДФН/л, що відрізнялось від контролю ($P < 0.01$).

Вміст МДА в плазмі крові жінок з давністю запальних захворювань до року і які не мали порушень оваріально-менструальної функції незначно перевищував такий в контролі і складав 6.60 ± 0.73 мкмоль/л ($P > 0.05$). Концентрація ВЖК складала 30.4 ± 1.9 мкг/л і була більшою, ніж в контролі ($P < 0.01$). Активність ГР складала 1.51 ± 0.05 мк-кат НАДФН/л, що також перевищувало такий результат в контролі ($P < 0.05$). Рівень МДА в еритроцитах склав 200.3 ± 8.9 ммоль/л, що було вище контрольних значень ($P < 0.05$). Рівень ВЖК був рівний 2100 ± 64.3 мкг/л, а активність ГР - 29.6 ± 1.2 мк-кат НАДФН/л, що також було достовірно більше у порівнянні з контрольною групою ($P < 0.01$).

Наведені результати свідчать про те, що пов'язані зі стресогенними змінами запальні захворювання геніталій відносяться до незначної давнини (до року), супроводжуються найбільш виразними змінами при альгодисменореї та мінімальними - при олігоменореї.

Рівень МДА в плазмі крові жінок з олігоменореєю при тривалості захворювання від одного до трьох років складав 10.72 ± 0.83 мкмоль/л, що було вірогідно більше, ніж в контролі ($P < 0.05$). Вміст ВЖК складав 29.8 ± 1.67 мкг/л, активність ГР - 1.641 ± 0.044 мк-кат НАДФН/л, що також було більше, ніж в контролі ($P < 0.05$). Рівень МДА в еритроцитах складав 211.6 ± 10.5 ммоль/л, що перевищувало відповідний показник в контролі ($P < 0.05$). Рівень ВЖК склав 1985 ± 47.6 мкг/л, активність ГР - 24.5 ± 0.45 мк-кат НАДФН/л, що також було вірогідно більше, ніж в контролі ($P < 0.05$).

Рівень МДА в плазмі крові жінок з проявами альгодисменореї при тривалості захворювання від 1 до 3 років значно перевищував такий в контролі і складав 24.8 ± 2.20 мкмоль/л ($P < 0.001$). Концентрація ВЖК була рівною 72.7 ± 5.68 мкг/л, що також було вірогідно більше, ніж в контрольних спостереженнях ($P < 0.001$). Активність ГР складала 3.95 ± 1.22 мк-кат НАДФН/л, що перевершувало контрольні показники ($P < 0.001$). Вміст МДА в еритроцитах склав 330.9 ± 20.6 ммоль/л, що перевищувало аналогічний показник в контролі ($P < 0.001$). Рівень ВЖК був рівний 3506 ± 135.8 мкг/л, активність ГР складала 60.5 ± 2.4 мк-кат НАДФН/л, що також було вірогідно більше у порівнянні з контролем ($P < 0.001$).

Рівень МДА в плазмі крові у жінок без значних порушень оваріально-менструальної функції склав 8.40 ± 1.23 мкмоль/л, що було більше контрольних значень ($P < 0.05$). Концентрація ВЖК складала 41.2 ± 2.3 мкг/л, активність ГР - 1.78 ± 0.12 мк-кат

НАДФН/л, що було більше, ніж в контролі ($P < 0.01$). Рівень МДА в еритроцитах склав 296.3 ± 20.5 ммоль/л, що було більше, ніж в контролі ($P < 0.01$). Вміст ВЖК бул рівний 2430 ± 75.4 мкг/л, що також було більше в порівнянні з контролем ($P < 0.01$). Активність ГР склала 27.6 ± 1.5 мк-кат НАДФН/л ($P < 0.05$).

Таким чином, збільшення тривалості перебігу запальних захворювань викликає збільшення виразності порушень ПОЛ та АОС, найбільш виразне в групі жінок з проявами альгодисменореї.

Ефекти комплексної терапії

До початку застосування в комплексній терапії вітаміну Є та налоксону жінки отримували загальноприйнятту терапію, яка проводиться при запальних захворюваннях геніталей [Дубоссарская З.М. и соавт., 1991; Лобенко А.А. и соавт., 1995], що включає до себе фізичні фактори, які позитивно впливають на механізми виникнення, проведення та сприйняття болю: ультразвук на низ живота кількістю 15 на протязі курсу, електрофорез ліків на низ живота- 20 сеансів, діадинамічні токи - 20 процедур, десенситизуючу терапію, ненаркотичні анагетика, вітаміни груп В, С, Е, А, трентал, імуномодулятори, адаптогени.

Вивчення ПОЛ та ГР в групі жінок з давністю захворювання від 1 до 3 років з розладами менструального циклу за типом олігоменореї показало, що через 3 доби з моменту включення вітаміну Є (100 мг 2 рази на добу) рівень МДА в плазмі крові склав 11.2 ± 1.4 мкмоль/л, ВЖК -3.7 ± 1.9 мкг/л та активність ГР -1.36 ± 0.074 мк-кат НАДФН/л, що, хоча і було менше, ніж до початку лікування, однак залишалось більше аналогічного показника в контрольних спостереженнях (практично здорові жінки) ($P < 0.05$). Рівень МДА в еритроцитах склав 174.6 ± 15.6 ммоль/л ($P > 0.05$). Кількість ВЖК склала 1750 ± 66.4 мкг/л, а активність ГР - 19.7 ± 0.8 мк-кат НАДФН/л, що було менше, ніж в контролі ($P < 0.05$).

Повторне визначення досліджуваних показників в плазмі крові, яке було проведене через три доби з моменту включення в лікувальний комплекс налоксону (0.1- 0.2 мг/кг, в/в, 2 рази на добу) показало значне зменшення рівня МДА - до 6.33 ± 1.21 мкмоль/л, ВЖК - до 18.4 ± 1.5 мкг/л, активності ГР до 0.98 ± 0.089 мк-кат НАДФН/л, що не відрізнялось від аналогічних показників в контролі ($P > 0.05$). Вміст МДА в еритроцитах знижувався до 160.7 ± 12.6 ммоль/л ($P > 0.05$). Рівень ВЖК складав 1500 ± 47.6 мкг/л, активність ГР -15.6 ± 0.7 мк-кат НАДФН/л, що не відрізнялось від показників в контрольній групі ($P > 0.05$).

Таким чином, дослідження процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи еритроцитів жінок, які страждають запальними захворюваннями на протязі більше року і до трьох років та мають порушення менструального циклу за типом олігоменореї показало високу ефективність додавання в комплекс препаратів вітаміну Є та налоксону.

В результаті комплексного лікування з додаванням вітаміну Є та налоксону зменшувалась частота порушень оваріально-менструальної функції у порівнянні з групою жінок, які отримували загальноприйняте лікування ($67.0 \pm 3.7\%$ проти $83.1 \pm 2.8\%$, $P < 0.05$). Подібна динаміка спостерігалась і з виразним больовим синдромом внизу живота та попереку з ірадіацією в нижні кінцівки, область заднього проходу та піхви

(76,3±1,9% проти 83,2±2,5%, P<0,05), зниженням чи втратою працездатності (77,7±2,1% проти 77,1±1,8 P<0,05), емоційною лабільністю (71,3± 1,4% проти 83,8±1,7% P<0,05). Встановлено також зниження відносної аноргазмії (13,1± 1,1% проти 15,6± 1,3% P<0,05), зменшення болочості статевого акту (21,1± 1,7% проти 28,3± 1,2% P<0,05).

Вміст МДА в плазмі крові через три доби з моменту включення в терапію вітаміну Є (100 мг/кг, в/очер) у жінок з алгоменореєю перевищував контрольні значення і складав 19,9± 2,20 мкмоль/л (P<0.001). Концентрація ВЖК дорівнювала 57,3± 7,7 мкг/л, а активність ГР -3.22± 1.6 мк-кат НАДФН/л, що було вірогідно більше у порівнянні з відповідним результатом в контролі (P<0.001). Рівень МДА в еритроцитах дорівнював 297.3± 31.4 ммоль/л, що було більше від аналогічного показника в контролі (P<0.001). Вміст ВЖК дорівнював 2970± 151.7 мкг/л, що також було більше ніж в еритроцитах жінок контрольної групи (P<0.001). Активність ГР складала 50.1± 4.2 мк-кат НАДФН/л (P<0.01).

Вивчення цих же показників після додавання в комплекс фармакологічних препаратів налоксону показало, що за цих умов рівень МДА залишався досить високим та складав 17.6± 1.9 мкмоль/л, що було вірогідно вище, ніж в контрольних спостереженнях (P<0.001). Рівень ВЖК склав 53.8± 8.3 мкг/л, що також було достовірно більше, ніж в контролі (P<0.001). Активність ГР складала 3.1± 0.9 мк-кат НАДФН/л, що було більше у порівнянні з відповідним результатом в контролі (P<0.001). Вміст МДА в еритроцитах склав 257.3± 26.5 ммоль/л, що було більше аналогічного показника в контролі (P<0.001). Рівень ВЖК був рівний 3280± 130.7 мкг/л, що також було вірогідно більше у порівнянні з вмістом ВЖК в еритроцитах жінок контрольної групи (P<0.001). Активність ГР складала 54.4± 3.7 мк-кат НАДФН/л (P<0.01)

Таким чином, наведені дані свідчать, що за умов тривалого запального процесу у жінок, які мають порушення менструального циклу за типом альгодисменореї, застосування вітаміну Є та налоксону, хоча і викликає незначне зменшення показників ПОЛ, а також активності ГР, ці показники залишаються достатньо високими і значно перевищують контрольні значення.

Під впливом комплексної терапії з включенням вітаміну Є та налоксону у жінок з альгодисменореєю були відсутні вірогідні зміни в частоті порушень оваріально-менструальної функції (77,1± 4,2% проти 79,4± 3,1%, P>0,05), а також виразності больового синдрому внизу живота та поперека з ірадіацією в нижні кінцівки, область заднього проходу та піхви (80,1± 1,9% проти 88,4± 2,6%, P>0,05), а також швидкої стомлюваності (82,1± 1,9% проти 84,3± 2,3%, P>0,05), при достовірному зниженні працездатності (68,1± 1,2% проти 72,4± 1,6%, P>0,05). Однак, нами виявлено достовірне зниження частоти відносної аноргазмії (13,0± 0,9% проти 15,4± 1,2%, P>0,05) при відсутності вірогідних відрізень в частоті вторинної фригідності (12,4± 1,2% проти 13,6± 0,5%, P>0,05), патологічних полюцій (3,2±0,5% проти 3,3± 0,4%, P>0,05).

Отже, клінічні спостереження також свідчать про відносно більшу резистентність запальних захворювань до розробленої комплексної терапії за умов формування альгоменореї, як компоненту порушень оваріально-менструальної функції.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено зростання гінекологічної захворюваності у жінок, які працюють на водному транспорті, в залежності від стажу роботи на виробництві, первинної захворюваності з переважною локалізацією в матці та придатках, внаслідок процесів, котрі пов'язані з інфікуванням матки та придатків після поло-гів та внутрішньоматочних втручань, виразним больовим синдромом, зниженням працездатності, підвищеною емоційною лабільністю, швидкою стомлюваністю.
2. Запальні процеси геніталій у жінок, які працюють на водному транспорті, характеризуються порушеннями оваріально-менструальної функції переважно на фоні альгодисменореї та олігоменореї, а також порушеннями статевої функції, котрі проявляються в збільшенні частоти відносної аноргазмії, вторинної фригідності, больовим статевим актом, патологічними полоціями.
3. Стрес-обумовлені зміни в організмі щурів-самців лінії Вістар проявляються в розвитку агресивно-захисних реакцій, порушеннях статевої поведінки в тесті спарювання, а використання вітаміну Є, дельта сон-індукуючого пептиду та налоксону - блокатора опіатних рецепторів попереджає стрес-викликані порушення статевої поведінки тварин, викликаючи потенціювання терапевтичної дії при комбінованому використанні вітаміну Є та налоксону за умов порушень поведінки при імобілізаційно- больовому стресі.
4. Атретичні зміни фолікулів, які відзначались за умов використання естрогенів у гіпофізектомованих статевонезрілих тварин, посилюються за умов збільшення тонусу ендогенної опіатної системи, що викликалось лей-енкефаліном, та усуваються при зниженні її активності під впливом налоксону.
5. У жінок, які працюють на водному транспорті, спостерігаються порушення процесів вільнорадикального окислення, які проявляються в дисонансі ПОЛ - АОС, котре посилюється в залежності від тривалості захворювання.
6. Включення до комплексної терапії жінок, які страждають запальними захворюваннями протягом від одного до трьох років та мають порушення менструального циклу за типом олігоменореї, вітаміну Є забезпечує деяке зниження рівня МДА, ВЖК, а також збільшення активності ГР. Наступне приєднання до терапії налоксону призводить до ще більш виразного зменшення активності процесів ПОЛ, збільшення активності антиоксидантної системи, знижуючи частоту порушень оваріально-менструальної функції, больового синдрому, втрати працездатності, емоційної лабільності, відносної аноргазмії та больових відчуттів під час статевого акту.
7. За умов тривалого перебігу запального процесу у жінок, котрі мають порушення менструального циклу за типом альгоменореї, застосування вітаміну Є та налоксону викликає тенденцію до зменшення показників ПОЛ, а також зниження активності ГР як в плазмі, так і в еритроцитах, однак дані показники залишаються достатньо високими при незначному клінічному ефекті від запропонованої терапії.
8. Залучення до комплексної терапії жінок, які працюють на водному транспорті і страждають хронічними стрес-обумовленими запальними змінами репродуктивної системи, антиоксидантів (вітаміну Є) та блокаторів опіатних рецепторів (налоксону) потребує визначення характеру порушень менструальної функції. При відносно незмінених регулах, а також при їх порушеннях по типу олігоменореї ефективним є

поєднане використання обох препаратів, в той час як при алгічному синдромі переважає слід віддавати терапії з включенням антиоксидантів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінки, які працюють на водному транспорті, мають високий ризик розвитку запальних змін з боку внутрішніх статевих органів. Частота розвитку запальних гінекологічних захворювань, які виникають на фоні стресорного впливу специфічного середовища "людина-судно-оточуюче середовище", а також їх резистентність до фармакологічних та інших методів корекції пропорційна професійному стажу.
2. Захворювання геніталей у жінок, які працюють на водному транспорті, характеризуються суттєвими зрушеннями в системі ПОЛ і антиоксидантного захисту, виразність котрих корелює з типом порушень оваріально-менструальної функції: при олігоменорей дані порушення є менш значними, ніж при алгічному синдромі, що розгортається на фоні порушень менструальної функції.
3. Терапія запальних захворювань геніталей у жінок, які працюють в умовах стресу на водному транспорті, підвищується при включенні в комплекс фармакологічних препаратів-блокаторів опіатних рецепторів - налоксону (0.1-0.2 мг/кг, в/в, 2 рази на добу) та антиоксидантів - вітаміну Є (100 мг, 2 рази на добу, в/м).
4. Включення до комплексної терапії налоксону та антиоксидантів є більш ефективним при порушеннях оваріально-менструальної функції за типом олігоменорей, а за умов розвитку виразного алгічного синдрому більш ефективним є включення до комплексу фармакологічного лікування антиоксидантів.

ПУБЛІКАЦІЇ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Ротационный синдром, вызванный введением дельта сон- индуцирующего пептида в ретикулярную часть черного вещества крыс // Физиол.журн. им. И.М.Сеченова. - 1996. -Т.82, №10-11. -С. 69- 72. (в соавт. с Шандрой А.А., Годлевским Л.С., Вастьяновым Р.С., Брусенцовым А.И., Олейником А.А.).
2. Влияние налоксона и лей- энкефалина на атретические изменения фолликулов яичников у гипофизэктомированных крыс // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. -1996. - Т.82, №12. -С.20-24. (в соавт. с Андриевским А.Г.).
3. Применение влагалищного фонофореза при комплексном лечении воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин работающих на водном транспорте // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. -1997. -№3. - С.51-53. (в соавт. с Лобенко Ал.А., Андриевским А.Г., Фортуна И.О.).
4. Оказание неотложной гинекологической помощи женщинам, работающим на водном транспорте // Учебно-методическое пособие для врачей судовой медицины и медицинских специалистов, работающих на транспорте. -Одесса, 1995. -17 с. (в соавт.с Лобенко А.А., Гоженко А.И., Андриевским А.Г.).
5. Лечение и реабилитация женщин, работающих на водном транспорте, с нарушениями репродуктивной функции воспалительного и эндокринного генеза // Учебно-методическое пособие для врачей судовой медицины и медицинских специалистов,

- роботаючих на транспорті. -Одеса, 1995. -16 с. (в соавт.с Лобенко А.А., Гоженко А.И., Асмоловым А.К.).
6. Вплив налоксону на стрес- викликані зміни статевої поведінки у шурів- самиць // Науково-практична конференція молодих вчених та студентів, присвячена VI-му Конгресу СФУЛГ (тези доповідей), Одеса, 1996.- С.37-39.
 7. Гормональний баланс у жінок, які працюють на водному транспорті // X-й з'їзд акушерів-гінекологів України. -Одеса, 1996.- С.28 (в спіавт. з Андрієвським О.Г.).
 8. Плацентарна недостатність та загроза переривання вагітності у жінок, які працюють на водному транспорті // Там же.- С.41 (в спіавт. з Фортуна І.О.).
 9. Характеристика перекисного окислення ліпидів у женщин, роботаючих на водном транспорті, в зависимости от типа нарушений овариально- менструальной функции // Современные достижения валеологии и спортивной медицины. Материалы IV-й научно-практической конференции. -Киев.-1997.-С.166.
 10. Феномен усиления стресс- протекторной активности антиоксидантов налоксоном / Там же.- С. 106.

АНОТАЦІЯ

Запорожченко М.Б. Комплексна терапія порушень оваріально- менструальної функції запального генезу за умов стресу у жінок, які працюють на водному транспорті.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.38- морська, авіаційна та космічна медицина - НВО "Медицина транспорту". Одеса, 1997.

Захищається 10 наукових праць.

На основі епідеміологічної характеристики запальних захворювань геніталей у жінок, які працюють на водному транспорті, встановлено зростання гінекологічної захворюваності в залежності від стажу роботи на виробництві. Запальні процеси геніталей у жінок характеризуються порушеннями оваріально-менструальної функції переважно на фоні альгодисменореї та олігоменореї, а також порушеннями статевої функції, котрі проявляються в збільшенні частоти відносної аноргасмії, вторинної фригідності, болючим статевим актом, патологічними полющами. Експериментально обґрунтовано використання вітаміну Є, дельта сон- індукуючого пептиду та налоксону - блокатора опіатних рецепторів в терапії порушень репродуктивної функції, викликаній стресом. Встановлено, що залучення до комплексної терапії жінок, які страждають хронічними стрес- обумовленими запальними змінами репродуктивної системи антиоксидантів (вітаміну Є) та блокаторів опіатних рецепторів (налоксон) потребує визначення характеру порушень менструальної функції. При відносно незмінних регулах, а також при їх порушеннях по типу олігоменореї ефективним є поєднане використання обох препаратів, в той час, як при алгічному синдромі перевагу слід віддавати терапії з включенням антиоксидантів.

Ключові слова: порушення оваріально-менструальної функції, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, вітамін Є, налоксон, дельта сон- індукуючий пептид, стрес.

АННОТАЦИЯ

Запорожченко М.Б. Комплексная терапия нарушений овариально-менструальной функции воспалительного генеза в условиях стресса у женщин, работающих на водном транспорте. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.38- морская, авиационная и космическая медицина - НПО "Медицина транспорта", Одесса, 1997.

Защищается 10 научных работ.

На основе эпидемиологической характеристики воспалительных заболеваний гениталей у женщин, которые работают на водном транспорте установлено увеличение гинекологической заболеваемости в зависимости от стажа работы на производстве. Воспалительные процессы у женщин характеризовались нарушениями овариально-менструальной функции преимущественно на фоне альгодис-менореи и олигоменореи, а также нарушениями половой функции, которые проявлялись в увеличении частоты относительной аноргазмии, вторичной фригидности, болезненным половым актом, патологическими поллюциями. Экспериментально обосновано использование витамина Е, дельта сон-индуцирующего пептида и налоксона - блокатора опиатных рецепторов в терапии нарушений репродуктивной функции вызванной стрессом. Установлено, что включение в комплексную терапию женщин, страдающих хроническими стресс-обусловленными воспалительными изменениями репродуктивной системы антиоксидантов (витамина Е) и блокаторов опиатных рецепторов (наллоксона) требует изучения характера нарушений менструальной функции. При относительно неизменных регулах, а также при их нарушениях по типу олигоменореи эффективным является комплексное использование обоих препаратов, в то время как при алгическом синдроме преимущественной является терапия с включением антиоксидантов.

Ключевые слова: нарушения овариально-менструальной функции, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, витамин Е, налоксон, дельта сон-индуцирующий пептид, стресс.

SUMMARY

Zaporozhchenko M.B. Complex therapy of ovarian-mensis deteriorations of inflammatory origine under condition of women stress caused by work on vessels. - Manuscript.

Thesis for academic degree of candidate of medical sciences on the speciality 14.01.38 - Marine, Air-flights and Space Medicine. - Scientific and Manufactorial Unity "Medicine of Transportation", Odessa, 1997.

10 research publications are defended.

Based on epidemiological analysis the characteristics of inflammatory diseases of genitallies of women work of which is tightly connected with the ship transportation were investigated, and the increase of gynecological diseases was established dependent upon the duration of work experience. Gynecological inflammatory processes were characterized by deteriorations of ovarian-mensis function mainly in the forms of algodysmensis, olygomensis, as well as deteriorations of sex functions, namely, increase of the frequency of relative unorgasmia, secondary frygidity, painfull coitus, pathological pollutions. The usage of vitamin E, delta-sleep-inducing peptide and naloxone for the treatment of stress-induced deteriorations of reproductive function was experimentally suggested. The character of mensis deteriorations should be taken into account before prescribing antioxidants (vitamin E) and blockers of opiate receptors (naloxon). When mensis are relatively preserved as well as under condition of olygodysmensis precipitation the treatment with both drugs is very effective while algic component suggests the preferable usage of antioxidants.

Key words: deteriorations of ovarian- mensis function, peroxidation of lipids, antioxidative system, vitamin E, naloxon, delta sleep-inducing peptide, stress.

Підписано до друку 20. 10. 97 р.
Обсяг 1 ум. друк. арк. Формат 60х90/16.
Наклад 100 прим. Зам. № 553.

Надруковано у друкарні "Астропринт"
м. Одеса, вул. Преображенська, 24
Тел.: (0482) 26-98-82, 68-77-33

AB 39.124