

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (151) 2015



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, В. О. Гельм-больдт, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, А. Є. Поляков, В. О. Полясний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), В. О. Ситнікова, О. А. Шандра

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), С. Д. Трахтенберг — Університет ім. Дж. Вашингтона (Вашингтон, США), Д. Уїтлі — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (151) 2015

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

Технічний редактор

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці:

В. М. Попов

На фото:

Молоде поповнення

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 5 (151) 2015

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 26.10.2015.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1818.

Видано і надруковано

Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS

Актуальна тема

Actual Topic



МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО
В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧЕНЫХ И ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ
ЗАВЕДЕНИЙ: РОЛЬ, ВАЖНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ
В. Г. Маричереда, А. В. Мандель

INTERNATIONAL COOPERATION IN THE WORK OF
SCIENTISTS AND UNIVERSITIES: THE ROLE,
IMPORTANCE AND PROSPECTS

V. G. Marichereda, A. V. Mandel 5



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ВМІСТ МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ
ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ
ЕМБРІОНАЛЬНИХ М'ЯЗОВИХ ТКАНИН У ЩУРІВ

О. В. Кулібаба

MALONDIALDEHYDE LEVEL AT EMBRYONIC
MUSCLE TISSUE ALLOTRANSPLANTATION
AT RATS

O. V. Kulibaba 11

ВПЛИВ ЗАСОБІВ
НЕЙРОПРОТЕКТИВНО-АНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСУ
НА ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКУ АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ
З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ
ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ У ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ»

О. О. Нефьодов

THE EFFECT OF NEUROPROTECTIVE-ANTIOXIDANT
COMPLEX ON APPROXIMATELY RESEARCH ACTIVITY IN
RATS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC
ENCEPHALOMYELITIS IN THE TEST "OPEN FIELD"

O. O. Nefyodov 14

ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ
НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ
І ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ
ЩУРІВ ІЗ ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ

А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська

INFLUENCE OF ANTIDYSBIOTIC DRUGS ON LEVEL OF
INFLAMMATION MARKERS AND PROTECTIVE SYSTEMS IN
THE BLOOD SERUM OF RATS WITH HEPATITIS
ON A DYSBIOSIS BACKGROUND

A. I. Furdychko, G. Z. Boris, I. O. Selivanska 19



Одеса

Одеський медуніверситет

2015





ПРОТИСУДОМНА І АНТИДЕПРЕСИВНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ КОМПЛЕКСІВ SnCl₄
З САЛІЦИЛОЇЛГІДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГІДУ ТА 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГІДУ
ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ
О. І. Александрова, І. А. Кравченко, О. Г. Прокопчук, Н. В. Шматкова, І. Й. Сейфулліна
ANTICONVULSANT AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF NEW COMPLEXES OF SnCl₄
WITH SALICYLOYLHYDRAZONES BENZALDEHYDE AND 4-BROMBENZALDEHYDE
BY ORAL ADMINISTRATION
O. I. Alexandrova, I. A. Kravchenko, O. G. Prokopchuk, N. V. Shmatkova, I. Y. Seyfullina 24

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ «ОНИЕВЫХ» ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ
В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан, А. П. Левицкий
EXPERIMENTAL EVALUATION OF "ONIUM" HEXAFLUOROSILICATES TOXICITY
V. V. Lepskiy, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan, A. P. Levitskiy 28

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОСЬЙОНІВ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ
М. І. Федоровська
CHARACTERISTIC OF LOTIONS AS DOSAGE FORM
M. I. Fedorovska 31

МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС ПЛАЗМИ КРОВІ
ПІД ВПЛИВОМ ФІКСОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІЗОЛЬОВАНОЇ ТА ПОСДНАНОЇ КАРДІАЛЬНОЇ
ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ
В. А. Штанько, Н. В. Тофан
BLOOD PLASMA METABOLIC FEATURES UNDER THE INFLUENCE OF SPECIFIC
PHARMACOTHERAPY IN ISOLATED AND COMORBID CARDIAC PATHOLOGY IN ELDERLY
V. A. Shtanko, N. V. Tofan 37



ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АТРОФІЇ ЗОРОВИХ НЕРВІВ
В. А. Васюта
CLINICAL FEATURES OF OPTIC NERVE ATROPHY
V. A. Vasyuta 43

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕПАРАЦІЇ ДНК XPD З РИЗИКОМ
РОЗВИТКУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ ІЗ ВПЛИВОМ ІОНІЗУЮЧОГО
ВИПРОМІНЮВАННЯ В АНАМНЕЗІ
С. О. Генік-Березовська
THE RELATIONSHIP OF ALLELIC POLYMORPHISMS OF DNA REPAIR GENE XPD WITH
THE RISK OF THYROID CANCER IN PATIENTS WITH IONIZING RADIATION HISTORY
S. O. Henyk-Berezovska 46

ВПЛИВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ МАРКЕРІВ УШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІУ
У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
Т. С. Заїкіна
INFLUENCE OF THE FIBRINOLYTIC THERAPY ON THE DYNAMICS OF
THE ENDOTHELIAL DAMAGE MARKERS IN PATIENTS WITH
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2
T. S. Zaikina 51

МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСАМИ
ПРОСТОГО ГЕРПЕСА, КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА
М. Э. Запольский, М. Н. Лебедюк, Н. Б. Прокофьева, В. И. Хрущ
ERYTHEMA MULTIFORME, CAUSED BY HERPES SIMPLEX VIRUS 1, 2 (HSV-1, 2)
AS A INTERDISCIPLINARY PROBLEM IN DERMATOLOGY
M. E. Zapolskiy, M. N. Lebedyuk, N. B. Prokofyeva, V. I. Khrushch 55



ВПЛИВ НОСІЙСТВА ПОЛІМОРФНИХ АЛЕЛІВ ГЕНІВ *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G*
І *COL2A1/6846C>A* НА СПАЙКОУТВОРЕННЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК

В. М. Запорожан, А. Г. Волянська, І. З. Гладчук, В. Г. Марічереда, Ю. Ю. Петровський

EFFECT OF *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* AND *COL2A1/6846C>A* GENE POLYMORPHISMS
ON ADHESION FORMATION AFTER SURGERY

V. M. Zaporozhan, A. G. Volyanska, I. Z. Gladchuk, V. G. Marichereda, Yu. Yu. Petrovskyy 60

ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОЯВІВ ПОРУШЕННЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ
ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ
Вл. В. Подольський

PREDICTION OF MANIFESTATION OF AUTONOMIC HOMEOSTASIS VIOLATIONS AND
CLINICAL CHARACTERISTICS OF FERTILE AGED WOMEN, WHO HAD UTERINE LEIOMYOMA

Vi. V. Podolsky 64

ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ
СТЕНОЗУЮЧИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СОННИХ АРТЕРІЙ

І. М. Самарський, В. М. Абраменко, В. В. Пирогов

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF CAROTID STENOSIS

I. M. Samarsky, V. M. Abramenko, V. V. Pirogov 72



Огляди

Reviews

ЛІКУВАННЯ ГРИПУ — ЗАВЖДИ АКТУАЛЬНЕ ПИТАННЯ

Т. Л. Гридїна

INFLUENZA TREATMENT IS ALWAYS IMPORTANT PROBLEM

T. L. Grydina 76

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОЛІМОРФНИХ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ
ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗИ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

С. А. Тихонова, В. П. Пісковацька

PROGNOSTIC VALUE OF ALDOSTERONE-SYNTHASE GENE POLYMORPHISM
IN ARTERIAL HYPERTENSION

S. A. Tykhonova, V. P. Piskovatska 81

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

У ДІТЕЙ З «ЦІАНОТИЧНИМИ» ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

В. М. Лазанюк

HEMOSTATIC FEATURES AMONG CHILDREN WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE

V. M. Lazaniuk 86



Лапароскопічна хірургія

Laparoscopic Surgery

РАЦІОНАЛЬНІ НАПРЯМКИ ПОЛІПШЕННЯ ДІАГНОСТИКИ

І ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ

Г. Д. Петренко, В. О. Сипливий, Д. Г. Петренко, А. Г. Гузь,

Д. В. Євтушенко, О. Г. Петюнін, В. В. Доценко, Б. В. Менкус, В. К. Хабусев

RATIONAL DIRECTIONS OF DIAGNOSIS AND LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY
IMPROVEMENT AT ACUTE CHOLECYSTITIS

G. D. Petrenko, V. O. Syplivyy, D. G. Petrenko, A. G. Guz,

D. V. Yevtushenko, O. G. Petiunin, V. V. Dotsenko, B. V. Menkus, V. K. Khabusev 91

ОСОБЛИВОСТІ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ НА ФЕОХРОМОЦИТОМУ ДО ОПЕРАЦІЇ

ТА ПРОВЕДЕННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІД ЧАС ВИДАЛЕННЯ

ПУХЛИНИ ЕНДОСКОПІЧНИМИ МЕТОДАМИ

Н. І. Бойко, Т. Є. Михайлишин, Я. І. Гавриш, Р. М. Магомаєв

PECULIARITIES OF PREPARE PATIENTS WITH PHEOCHROMOCYTOMA FOR SURGERY
AND OF ANESTHESIA DURING ENDOSCOPIC TUMOR REMOVAL

N. I. Boyko, T. Ye. Mykhaylyshyn, Ya. I. Havrysh, R. M. Magomaev 94





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	97
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	97
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	99



“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	100
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	100
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	102

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р. та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 8 від 25.05.2015 р.

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2015
2015 N 5 (151). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2015





УДК 378.046.4

В. Г. Маричереда, А. В. Мандель

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧЕНЫХ И ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ: РОЛЬ, ВАЖНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 378.046.4

В. Г. Маричереда, А. В. Мандель

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧЕНЫХ И ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ: РОЛЬ, ВАЖНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

С давних времен с целью обмена научной информацией, специалистами и учениками, повышения квалификации исследователей, взаимопомощи при выполнении научных программ в науке и образовании практиковалось международное сотрудничество. Получение международных грантов и работа с ними обеспечивает вузам и ученым доступ к научным и финансовым международным организациям. Гранты в отрасли медицины предназначены для поощрения ученых продвигать смелые идеи. В современном глобализующем мире, пронизанном горизонтальными связями и информационными потоками, какое-нибудь другое решение уже невозможно или, как минимум, неэффективно и бесперспективно.

Ключевые слова: международное сотрудничество, наука, образование, грант.

UDC 378.046.4

V. G. Marichereda, A. V. Mandel

INTERNATIONAL COOPERATION IN THE WORK OF SCIENTISTS AND UNIVERSITIES: THE ROLE, IMPORTANCE AND PROSPECTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

International cooperation was used from ancient times with the purpose of exchange of scientific information, specialists and students, training of researchers, mutual assistance in carrying out research programs in science and education. Getting international grants and work with them provides universities and scientists with access to research and financial international organizations. Five-year grants in the field of medicine are aimed to encourage scientists to advance bold ideas. In today's globalized world with horizontal communication and information flows, any different solution in fact impossible, or at least ineffective and futile.

Key words: international cooperation, science, education, grant.

Люди почти в каждой стране, по всему миру используют сотрудничество. Они поступают таким образом при всех видах правительств, всех типах экономики и среди всех групп, независимо от пола, расы, религии, политики и культуры — это типичное поведение человека.

Сэр Грэхем Мелмот

Международное сотрудничество практиковалось в науке и образовании с давних времен [1; 2]. Менялись формы, принципы и методы сотрудничества, но основная тенденция оставалась неизменной: этой тенденцией был рост той роли, которую международное сотрудничество играет для успешной деятельности как научных и образовательных организаций, центров и лабора-

торий, так и индивидуальных ученых — преподавателей и исследователей. Непосредственными целями такого сотрудничества являются:

— обмен научной информацией, специалистами и учащимися;

— взаимопомощь, объединение усилий и оптимальное распределение работы при выполнении научных проектов и программ;

— повышение квалификации и расширение научного кругозора исследователей и преподавателей;

— установление и поддержание личных и профессиональных контактов между медицинскими профессионалами разных стран в духе концепции современного открытого общества;

— унификация и взаимосогласование учебных про-



грамм в целях их оптимизации.

Организации и индивидуальные участники могут использовать разные принципы сотрудничества, но общие направления и стратегические задачи у него едины. Это ускорение научного, технологического и социального развития человека, организации, страны, всего человеческого сообщества в целом, достижение и поддержание мира, гармонии, социальной справедливости и высоких стандартов качества человеческой жизни. И достижение этих целей возможно лишь в том случае, если ученые, работники сферы образования и специалисты самых разных областей будут трудиться сообща [3; 4].

В современном глобализованном мире, пронизанном горизонтальными связями и информационными потоками, любое другое решение по сути дела уже невозможно или как минимум неэффективно и бесперспективно. Это связано как с реалиями современной мировой экономической модели и международного разделения труда, так и со стремительным нарастанием объема производимой, получаемой и используемой информации. Эту информацию уже невозможно освоить и переработать в одиночку — как на уровне индивидуального исследования, так и отдельной организации, научного учреждения или даже целого научного сообщества конкретной страны.

Период от начала эпохи Возрождения до начала двадцатого века был временем гигантов науки — корифеев-универсалов: ученых, которые одновременно и одинаково успешно работали в разных областях научного знания, например физики, медицины, химии, биологии и т. д., при этом находясь «на переднем крае» развития этих наук и зачастую не только активно участвуя, но

и задавая тон и направления этого процесса. Логика развития науки привела к тому, что эта интересная и колоритная эпоха, увы, навсегда и безвозвратно осталась в прошлом. Наука стала «групповой» и «сетевой», и эта сеть, как и всемирная сеть Интернет, перешагнула все формальные границы и «проросла» сквозь них, став международной и поистине всемирной.

Показателен тот факт, что за последние 30 лет все большие научные проекты, по крайней мере те из них, которые дали существенные, «прорывные» научные данные и результаты, выполнялись только крупными научными группами и сообществами, основанными на международном сотрудничестве. Группа ученых, получившая недавно Нобелевскую премию по реликтовому излучению, состояла примерно из 200 человек.

Другой яркий и злободневный пример, один из наиболее выдающихся и ярких научных проектов современности, — большой адронный коллайдер, сокращенно БАК (Large Hadron Collider, LHC) — гигантский ускоритель заряженных частиц на встречных пучках, который предназначен для разгона протонов и тяжелых ионов и изучения продуктов их столкновений. Это крупнейшая экспериментальная установка в мире. Коллайдер был создан Европейским советом ядерных исследований (ЦЕРН), который находится вблизи Женевы, недалеко от границы Франции и Швейцарии. В его разработке, строительстве и исследованиях на нем участвовали и участвуют более 10 тыс. ученых и инженеров из более чем 100 стран [5], в том числе Украины (в частности из Одессы).

Среди медицинских исследований можно указать на современные работы в области генетики, в том числе создание системы глобальных гене-

тических и протеомических банков. Любому пользователю этой системы, независимо от географического местонахождения и национальной принадлежности, предоставляется доступ ко всем ресурсам этой системы; при этом и результаты его работы становятся общенаучным достоянием. Таким образом, каждый пользователь сам фактом своего участия совершенствует дальнейшую работу системы и развивает ее.

Система BLAST (англ. Basic Local Alignment Search Tool) — семейство компьютерных программ, служащих для поиска гомологов белков или нуклеиновых кислот, для которых известна первичная структура (последовательность) или ее фрагмент. Программа BLAST была изначально разработана учеными из системы Национальных институтов здравоохранения США. Информация о ней впервые опубликована в «Journal of Molecular Biology» в 1990 г. [5].

В наше время, используя BLAST, любой исследователь может сравнить имеющуюся у него либо взятую из открытого банка данных последовательность с последовательностями из базы данных и найти последовательности предполагаемых гомологов [6]. Эта система является важнейшим инструментом для специалистов в таких областях, как молекулярная биология, систематика, биоинформатика [7]. Показательно, что современные статьи по генетике, как правило, имеют много авторов из разных стран.

Важная особенность современного международного сотрудничества в науке — его быстро прогрессирующая персонализация. Сотрудничество все чаще осуществляется не только на уровне учебных заведений, лабораторий и других организаций, но и непосредственно и неформально — на уровне конкретных ученых,



преподавателей, а также аспирантов и наиболее активных студентов. Ускорить, упростить и активизировать такие контакты и формы сотрудничества позволяет наличие современных профессионально ориентированных социальных сетей, например, LinkedIn и ResearchGate.

Сеть LinkedIn позволяет предоставлять информацию о себе потенциальным работодателям, оценивать профессионализм и рекомендовать пользователей и их научные знания и навыки для участия в совместных работах и проектах, оптимального и быстрого трудоустройства, способствует мобильности научных кадров и интернационализации мирового научного сообщества [8].

Сеть ResearchGate дает ученым возможность публиковать работы, «подписываться» на статьи по определенным темам и авторам, а также быстро связываться с ними и научными группами и сообществами напрямую. Указав область деятельности и навыки исследователя, можно получить предложения по участию в обмене информацией через сообщества, вступать в международные научные группы по определенным вопросам и темам, самому создавать их, участвовать в их деятельности и непосредственно консультироваться у ведущих специалистов. При этом примечательна быстрота получаемых ответов (зачастую это минуты) и их информационная насыщенность, так как в работе сети участвуют многие ведущие специалисты и авторитетные исследователи по широкому кругу научных проблем [9].

В сети ResearchGate, как и в LinkedIn, действует принцип «взаимной сертификации» — предъявления на международный научно-образовательный «рынок» знаний и навыков и их подтверждение другими участниками, на основании чего

формируется и постоянно корректируется «рейтинг» исследователя или группы — так называемый RG Score. Этот рейтинг обладает свойством динамичности, поскольку меняется со временем в соответствии с научной активностью исследователя и ее востребованностью в научном сообществе. Важно, что один из основных показателей «влиятельности» того или иного пользователя — суммарный импакт-фактор всех его публикаций, который автоматически определяется и переопределяется средствами самого интернет-ресурса. При этом в системе предусмотрено автоматическое создание виртуальных страниц организаций при высоких суммарных рейтингах их участников.

Следует отметить растущее влияние рейтингов RG Score в этих сетях на общий научный вес и авторитет исследователя, а через него и на международные рейтинги конкретных научных и учебных организаций.

Еще одним важным фактором, обуславливающим исключительную важность и полезность международного сотрудничества в области науки и образования, является разный уровень развития стран и научных учреждений и организаций. Большая часть мировой научной медицинской (и не только) информации, знаний и передовых технологий производится и развивается в относительно небольшом числе наиболее развитых стран, обладающих необходимым для этого уровнем экономического, финансового, научного и технологического развития, соответствующей инфраструктурой.

В современном мире такими ведущими центрами развития являются в первую очередь США и Канада, страны ЕС и Британского Содружества, Япония, Израиль, в последнее время также в извест-

ной степени Китай и Индия. Для стран, объективно обладающих меньшим потенциалом развития и находящихся в более трудных условиях (к таким странам, к сожалению, в силу известных обстоятельств относится и Украина), для их науки и ученых международное сотрудничество фактически является «билетом в будущее». Оно помогает избежать изоляции, прогрессирующего отставания и потери конкурентности, которая, в частности, выражается и в международных рейтингах учебных и научных учреждений и организаций.

Вместе с тем международное сотрудничество — это отнюдь не только «благотворительность» более развитых и успешных стран, организаций и ученых по отношению к более «проблемным». Это «улица с двухсторонним движением», которая зачастую обеспечивает научной работой и соответствующей финансовой поддержкой за счет возможности участия в проектах, проводить которые самостоятельно на данный момент не заинтересованы более крупные и развитые страны и научные организации (но при этом они заинтересованы в потенциальном результате).

Причины могут быть различными. Например, это может быть наличие в данной стране эффективной научной школы или группы, уже занимающейся данной проблемой; при этом создание аналогичной дублирующей школы или группы в стране или организации «доноре» потребовало бы значительного времени и нерациональных затрат: проще поддержать уже имеющуюся научную группу или организацию в другой стране, в том числе финансово, предоставив ей работу над этой проблемой. В любом случае такая диверсификация и оптимизация распределения научных усилий идет на пользу всему научному сообществу, конкретным



ученым и развитию науки в целом.

Участие в международном сотрудничестве предоставляет отечественным ученым возможность доступа не только к научным, но и технологическим и промышленным возможностям иностранных партнеров для внедрения и реализации разработок, патентов и т. д.

Международное сотрудничество также обеспечивает вузам и отдельным ученым участие в сугубо научных, а также в финансовых международных организациях и использование их резервов. Наиболее известным и эффективным видом такой деятельности является получение международных грантов и работа с ними.

О размахе и актуальности научной работы с грантами могут свидетельствовать несколько цифр. В США, к примеру, финансирование вузовской медицинской науки относится к одному из приоритетных направлений государственной политики, а ежегодные вливания в научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки достигают 30 млрд долларов (для сравнения — в России, например, на всю фундаментальную биологию и медицину приходится около 1 млрд рублей выделенных средств, т. е. около 15 млн долларов) [11]. Средние размеры одного гранта: в США — около 300 тыс. долларов, в России — 380 тыс. рублей (около 5,5 тыс. долларов). При этом в США на все биомедицинские науки выделяется около 7 тыс. грантов (в России — 2 тыс.). Гранты в США предоставляются как государственными, так и частными и общественными организациями, общее число которых превышает 88 тыс. (!) [12].

Основными участниками сектора научных исследований и разработок являются федеральные власти, а также университеты, общественные организации, частные промыш-

ленные предприятия и благотворительные фонды. Федеральные власти финансируют исследовательские лаборатории через посредничество специализированных агентств; зачастую эти агентства, помимо финансирования «внешних» проектов, самостоятельно выполняют исследования и осуществляют разработки. Среди таких агентств наиболее крупными являются Национальный научный фонд (NSF — National Science Foundation) [12], Национальное управление по авионавтике и космическим исследованиям (NASA — National Aeronautics and Space Administration) [13], и Национальные институты здоровья (NIH — National Institutes of Health) [14].

Ежегодный бюджет NIH составляет около 30 млрд долларов, из которых большая часть идет на финансирование исследовательских работ медицинского направления, а также физиологии, микробиологии, вирусологии, молекулярной биологии и т. д. Почти 83 % бюджета направлено на поддержку исследований в других институтах и университетах и только 10 % — на поддержку работ собственно сотрудников NIH [16]. Возможно получение грантов NIH зарубежными институтами и заявителями.

Гранты выдаются на исследования в области медицины и клеточной и молекулярной биологии, преимущественно по медицинским тематикам. Конкурсы объявляются в рамках различных институтов NIH в соответствии с уровнем их финансирования. В качестве примера можно привести недавно открытую программу Национального института старения общей суммой 29,5 млн долларов на 2 года для исследования влияния специфической физической активности на общие возрастные нарушения здоровья [15].

Совет по международным исследованиям и обменов (IREX) предоставляет стипендии для научных исследований в области гуманитарных и общественных наук (в основном они предназначены для специалистов, уже получивших высшее образование) [16].

Деятельность NATO Science Programme различного уровня направлена на поддержку научных исследований, молодых ученых и перспективных научных организаций [17].

Bureau of Educational and Cultural Affairs оказывает поддержку развитию системы образования в разных странах, организует программы обмена студентами и предоставляет стипендии [19].

National Council for the Social Studies (NCSS) — Совет по поддержке образования [19].

U. S. Civilian Research and Development Foundation — фонд, выполняющий поддержку совместных Евразийско-Американских проектов на территории стран СНГ [20].

Университеты имеют главное значение в проведении исследований: 2/3 их финансирования поступает из государственных агентств. Частный сектор также играет важнейшую роль как в проведении исследований и разработок (более чем 3/4 от общего объема), так и в их финансировании (более 2/3 от общего объема) [21].

К примеру, несколько лет назад Фонд Билла и Мелинды Гейтс присудил 81 проекту гранты по 100 тыс. долларов с целью поддержки инновационных исследований в медицине [22]. Пятилетние гранты на медицинские исследования предназначаются для того, чтобы поощрить ученых продвигать смелые идеи, могущие привести к прорывам. Основное внимание уделяется способам предотвращения и лечения инфекционных заболеваний, таких как СПИД, ма-



лярия, туберкулез, пневмония и диарейные расстройства.

Широкие возможности международного сотрудничества открываются для ученых Украины в связи со взятым страной курсом на сближение с ЕС (и, в перспективе, на вступление в его состав). Различные организации стран ЕС также предоставляют широкий спектр возможностей по получению грантов, зарубежным поездкам и стажировкам. Формы реализации этих возможностей могут быть различны. В тех случаях, когда украинским участникам прямой доступ к грантам затруднен, возможно их получение в рамках многостороннего сотрудничества под управлением координатора ЕС. Пример — программы Восточного партнерства, в которых принимают участие организации из двух стран Восточного партнерства и координатор из ЕС.

Нельзя не упомянуть и о еще одном важном аспекте международного сотрудничества: это налаживание личных контактов между учеными и медицинскими работниками разных стран, зарубежные поездки, обмен опытом, стажировки, научные конференции, семинары, тренинги и школы (летние и прочие), культурный обмен и сближение, расширение эрудиции исследователей. Реализация этих целей возможна как на уровне личных контактов, так и путем участия в деятельности международных организаций и сообществ.

Хорошим примером является Кокрейновское сотрудничество (Cochrane Collaboration). Название этой организации связано с именем эпидемиолога Арчибалда Кокрейна (Archibald Leman Cochrane). Эта международная организация изучает эффективность применения медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований [23]. Результаты исследований в виде

систематических обзоров и мета-аналитические материалы публикуются в электронной базе данных Сотрудничества — The Cochrane Library. Центры Кокрейновского сотрудничества также занимаются созданием клинических руководств на научно обоснованной фактологической базе.

Кокрейновское сотрудничество объединяет более 30 000 ученых-добровольцев из 130 стран мира, взаимодействует со Всемирной организацией здравоохранения на уровне совета директоров и реализует совместные международные проекты [24].

В настоящее время в Одесском национальном медицинском университете готовится группа для участия в тренинге по написанию Кокрейновских обзоров; прошедшие ее специалисты впоследствии сами будут заниматься этим видом деятельности, что поможет им поддерживать собственную научную активность и получать определенную финансовую поддержку.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ghazwan Butrous*. International cooperation to promote advances in medicine / Ghazwan Butrous // *Ann Thorac Med*. — 2008, Jul-Sep. — Vol. 3 (3). — P. 79–81.
2. *Smeby J. C.* Globalisation or europeanisation? International contact among university staff / J. C. Smeby, J. Trondal // *Higher Educ*. — 2005. — Vol. 49. — P. 449–466.
3. *Block M.* The state of international collaboration for health systems research: What do publications tell? / M. Block // *Health Res Policy Syst*. — 2006. — Vol. 4. — P. 7.
4. *Large Hadron Collider: thirteen ways to change the world* [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.telegraph.co.uk/news/science/large-hadron-collider/3351899/Large-Hadron-Collider-thirteen-ways-to-change-the-world.html>
5. *Basic local alignment search tool* [Electronic resource] / S. F. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, D. J. Lipman / *Journal of Molecular Biology*. — 1990. — Vol. 215. — P. 403–410.
6. *Basic Logical Alignment Search Tool* [Electronic resource]. — Access mode : <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>

7. *Лекции по биоинформатике*. Лекция № 7. BLAST [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://biochem.bio.msu.ru/assets/files/bioinformatics/bioinfo7_08.ppt

8. *Крупнейшая в мире сеть профессиональных контактов* | LinkedIn [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://www.linkedin.com/>

9. *ResearchGate* — Share and discover research [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.researchgate.net/>

10. *Колбасова Т.* Наука и жизнь [Электронный ресурс] / *Медицинский вестник*. — 2011. — Вып. 560. — Режим доступа : http://dev.medvestnik.ru/articles/nauka_i_zhizn/

11. *Tools & Resources for Philanthropy & the Social Sector* | Foundation Sector [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.foundationcenter.org/>

12. *NSF* — National Science Foundation [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.NSF.gov>

13. *NASA* [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.nasa.gov/>

14. *National Institutes of Health (NIH)* [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.nih.gov>

15. *Финансирование исследований в области старения в США* [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://moikompass.ru/compas/granty_aging_usa

16. *IREX* — Civil Society, Education and Media Development [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.irex.org/>

17. *NATO* — Science for Peace and Security [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.nato.int/cps/en/natolive/78209.htm>

18. *Exchange Programs* [Electronic resource]. — Access mode : <http://exchanges.state.gov/>

19. *National Council for the Social Studies* | *Social Studies: Preparing Students for College, Career and Citizenship* [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.socialstudies.org/>

20. *CRDF Global* [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.crdfglobal.org/>

21. *Бусыгин В. В.* Эволюция государственной политики в сфере исследований и разработок: применим ли западный опыт в российских условиях [Электронный ресурс] / В. В. Бусыгин. — Université du Littoral Côte d'Opale, France. — Режим доступа : <http://www.hse.ru/data/243/867/1238/Busygin.doc>

22. *Помидоры, комары и лазеры*: смелые проекты получают гранты



фонда Гейтса [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.inopressa.ru/article/05May2009/guardian/tomat.html>

23. *Cochrane* | Trusted evidence. Informed decisions. Better health [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.cochrane.org>

24. *About us* | Cochrane [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.cochrane.org/about-us>

REFERENCES

1. Ghazwan Butrous. International cooperation to promote advances in medicine. *Ann Thorac Med*. 2008, Jul-Sep; 3 (3): 79-81.

2. Smeby J.C., Trondal J. Globalisation or europeanisation? International contact among university staff. *Higher Educ*. 2005; 49: 449-466.

3. Block M. The state of international collaboration for health systems research: What do publications tell? *Health Res Policy Syst*. 2006; 4: 7.

4. Large Hadron Collider: thirteen ways to change the world. Access mode: <http://www.telegraph.co.uk/news/science/large-hadron-collider/3351899/Large-Hadron-Collider-thirteen-ways-to-change-the-world.html>

5. Altschul S.F., Gish W., Miller W., Myers E.W., Lipman D.J. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology* 1990; 215: 403-410.

6. Basic Logical Alignment Search Tool. Access mode: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>

7. Bioinformatics lectures. Lecture N 7 BLAST. Electronic resource. Access mode: http://biochem.bio.msu.ru/assets/files/bioinformatics/bioinfo7_08.ppt

8. The largest in the world net of professional contacts [Electronic resource]. LinkedIn. Access mode: <https://www.linkedin.com/>

9. Research Gate — Share and discover research [Electronic resource]. Access mode: <http://www.researchgate.net/>

10. Kolbasova T. Nauka i zhizn'. *Medit'synskiy vestnik* [Electronic resource] 2011; 560. Access mode: http://dev.medvestnik.ru/articles/nauka_i_zhizn/

11. Tools & Resources for Philanthropy & the Social Sector. Foundation Center [Electronic resource]. Access mode: <http://www.foundationcenter.org/>

12. NSF — National Science Foundation [Electronic resource]. Access mode: <http://www.NSF.gov>

13. NASA [Electronic resource]. Access mode: <http://www.nasa.gov/>

14. National Institutes of Health (NIH) [Electronic resource]. Access mode: <http://www.nih.gov>

15. Financing of researches in the field of gerontology in USA [Electronic resource]. Access mode: http://moikompass.ru/compas/granty_aging_usa

16. IREX — Civil Society, Education and Media Development [Electronic resource]. Access mode: <http://www.irex.org/>

17. NATO — Science for Peace and Security [Electronic resource]. Access mode: <http://www.nato.int/cps/en/natolive/78209.htm>

18. Exchange Programs [Electronic resource]. Access mode: <http://exchanges.state.gov/>

19. National Council for the Social Studies | Social Studies: Preparing Students for College, Career and Citizenship. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.socialstudies.org/>

20. CRDF Global [Electronic resource]. Access mode: <http://www.crdfglobal.org/>

21. Busygin V.V. Evolution of state policy in the field of researches and elaborations: whether can the west experience be used under Russian conditions [Electronic resource]. Université du Littoral Côte d'Opale, France. Access mode: www.hse.ru/data/243/867/1238/Busygin.doc

22. Tomatoes, mosquitos and lasers: courageous projects take Bill Gates' grants [Electronic resource]. Access mode: <http://www.inopressa.ru/article/05May2009/guardian/tomat.html>

23. *Cochrane*. Trusted evidence. Informed decisions. Better health [Electronic resource]. Access mode: www.cochrane.org

24. *About us*. Cochrane [Electronic resource]. Access mode: <http://www.cochrane.org/about-us>

Поступила 22.09.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. Н. Рожковская

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 594:094.3(262.5)

О. В. Кулібаба

ВМІСТ МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНИХ М'ЯЗОВИХ ТКАНИН У ЩУРІВ

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 594:094.3(262.5)

Е. В. Кулібаба

СОДЕРЖАНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ У КРЫС

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Представлены результаты исследования содержания малонового диальдегида в мышечных тканях при аллотрансплантации эмбриональной мышечной ткани, при трансплантации мышечных тканей, взятых у животных из одного помета, при операции без подсадки. Для аллотрансплантации эмбриональной мышечной ткани использовались 2–3-недельные эмбрионы. Результаты исследования показали, что аллотрансплантация эмбриональной мышечной ткани приводит к стабилизации малонового диальдегида как в бедренной, так и в брюшной мышечных тканях взрослой крысы. Трансплантация бедренной мышечной ткани, взятой у крыс из одного помета, приводит к достоверному снижению уровня малонового диальдегида в ткани реципиента.

Ключевые слова: аллотрансплантация, малоновый диальдегид, мышечная ткань.

UDC 594:094.3(262.5)

O. V. Kulibaba

MALONDIALDEHYDE LEVEL AT EMBRYONIC MUSCLE TISSUE ALLOTRANSPLANTATION AT RATS

I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine

Stress is one of the most actively investigated physiological condition of the body that affects all levels of its organization, and, above all, the cell. Great attention is paid to modern physiology cell reactions molecular systems that provides stability of cells and tissues to the action of stress factors. Research of antioxidant defense system is of particular interest. Problems of changes of antioxidant system in muscle tissue transplantation is unclear.

The article presents the results of study of malondialdehyde (MDA) level in muscle tissue during embryonic muscle tissue allotransplantation, the transplantation of muscle tissue taken from animals from the same litter, in operation without replanting. Pregnant rats of 2–3 weeks were used for allotransplantation fetal muscle tissue. Allotransplantation was executed with thigh and abdominal muscle tissue, which gives a lift to homologous regions of the adult rat (male, weighing 180–300 g). Transplantation of muscle tissue taken from animals from the same litter was carried out in the same way, differing only by the donor. Malondialdehyde was determined by reaction with 2-thiobarbituric acid. The results showed that fetal muscle allotransplantation leads to stabilization of the MDA level in the femoral and abdominal muscle in adult rat tissues. Transplantation of the femoral muscle tissue from rats of the same litter leads to a significant decrease in MDA in tissues of the recipient.

Key words: allotransplantation, malondialdehyde, muscle tissue.

Вступ

Протягом останніх десятиріч в імунології, ембріології та трансплантології успішно розробляються методи трансплантації ембріональних тканин і клітин, які мають унікальні властивості, характерні тільки для клітин та тканин, що знахо-

дяться на ранніх стадіях цитогенетичного розвитку [1]. Терапія за допомогою ембріональних тканин включає в себе специфічні (замісні) та неспецифічні механізми, які ґрунтуються на модуляції процесів регенерації, репарації, проліферації та диференціювання і реалізуються на генетичному й

епігеномному рівнях. Розкриття цих механізмів може бути вирішальною умовою для розробки нових методів терапії патологічних станів, пов'язаних із порушенням морфогенезу, і, насамперед, онкологічних захворювань [2].

Стрес є одним із найбільш активно досліджуваних фізіо-



логічних станів організму, який зачіпає всі рівні його організації, у першу чергу, клітинний. Велику увагу в сучасній фізіології клітин приділяють реакціям молекулярних систем, які забезпечують стійкість клітин і тканин до дії стрес-факторів [3]. Особливої актуальності набувають дослідження антиоксидантного захисту організму. Питання змін показників антиоксидантної системи в трансплантології м'язових тканин остаточно не з'ясоване [4].

Тіобарбітурат-реакційні продукти, а саме малоновий діальдегід (МДА), — вторинні продукти перекисного окиснення ліпідів. Як відомо, МДА утворюється тільки з жирних кислот з трьома і більше подвійними зв'язками. Йому належить важлива роль у синтезі простагландинів, прогестерону та інших стероїдів. Негативна роль МДА полягає в тому, що він зшиває молекули ліпідів і знижує лабільність мембрани. Внаслідок цього мембрана стає більш крихкою [5; 6]. Порушуються процеси, пов'язані зі зміною поверхні мембрани: фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та ін. [7]. Утворення значної кількості МДА, як правило, свідчить про високий ступінь ендотоксикозу.

Мета дослідження — вивчити зміни вмісту МДА при алотрансплантації ембріональної м'язової тканини, при трансплантації м'язових тканин, взятих з одного посліду, та при операції без підсаджування.

Матеріали та методи дослідження

У ході роботи було проведено три види операційного втручання:

- 1 — алотрансплантація ембріональних м'язових тканин;
- 2 — трансплантація м'язових тканин, взятих у щурів з одного посліду;
- 3 — хибна операція.

Експерименти проводили на базі лабораторії кафедри біохімії ОНУ імені І. І. Мечникова. Усіх тварин утримували на стандартному харчуванні. Для алотрансплантації ембріональних м'язових тканин використовували ембріони терміном 2–3 тиж.

Під ефірним наркозом в асептичних умовах тварину фіксували до хірургічної дошки у положенні лежачи на спині, операційне поле виголювали та тричі обробляли антисептиком (йодобак). У мезогастральній ділянці повздовжнім розрізом поширено розтинали черевну стінку. В ембріонів вилучали черевну м'язову тканину і фіксували лігатурою до черевної стінки дорослого щура.

Рану поширено зашивали наглухо вузловим швом. Операційну ділянку обробляли йодобакком. Загоєння рани відбувалося первинним натягом. Аналогічну операцію проводили і зі стеговою м'язовою тканиною. Розріз виконували по внутрішній середній третині стегна. Трансплантація однопослідної тканини відбува-

лась аналогічно, донором слугували тварини з одного посліду.

Хибну операцію проводили для порівняння впливу змін кількості досліджуваних показників від хірургічного впливу. Контролем слугувала тканина, яка не піддавалася хірургічному втручання. У ході експерименту було прооперовано 102 тварини (по шість повторів на кожен день дослідження). Вміст МДА визначали у тканині донора і реципієнта на першу, третю та сьому добу після оперативного втручання.

Малоновий діальдегід визначали за його реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою. При високій температурі в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, з максимумом поглинання при 532 нм [8]. Для порівняння результатів досліджень розраховували середнє арифметичне (Мсер) та середньоквадратичне відхилення (m). Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами визначення вмісту МДА в стеговій м'язовій тканині дорослого щура при алотрансплантації ембріональної стеговій м'язової тканини (табл. 1) можна відмітити його достовірне зменшення, приблизно у 7 разів, на третю добу дослідження щодо конт-

Таблиця 1

Вміст малонового діальдегіду при алотрансплантації ембріональної м'язової тканини, $M \pm m$, мкМ/г тканини, $n=6$

Термін дослідження, доба	Стегова м'язова тканина		Черевна м'язова тканина	
	дорослого щура	ембріона	дорослого щура	ембріона
Контроль (без підсаджування)	195,75±34,74**	121,55±12,75	177,81±22,40	74,71±5,98**
Перша	124,02±12,50	499,27±52,55* **	98,62±20,21*	206,93±30,40* **
Третя	26,15±3,91*	78,71±8,16* **	67,24±8,18*	397,20±20,95* **
Сьома	127,01±43,56	192,36±40,36	225,63±11,95	844,00±103,20* **

Примітка. * — $p < 0,05$ — достовірно щодо контролю; ** — $p < 0,05$ — достовірно між м'язовими тканинами дорослого щура й ембріона.



Вміст малонового діальдегіду при трансплантації м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду, $M \pm m$, мкМ/г тканини, $n=6$

Термін дослідження, доба	Стегнова м'язова тканина		Черевна м'язова тканина	
	реципієнта	донора	реципієнта	донора
Контроль (без підсаджування)	195,75±34,74	195,75±34,74	177,81±22,40	177,81±22,40
Перша	94,14±4,17*	24,66±2,52*, **	38,10±2,52*	129,25±6,89**
Третя	168,85±17,77	82,93±10,01*, **	166,61±11,88	11,21±1,92*, **
Сьома	104,60±14,94*	99,37±3,91*	183,04±21,20	175,57±13,47

Примітка. * — $p < 0,05$ — достовірно щодо контролю; ** — $p < 0,05$ — достовірно між м'язовими тканинами донора і реципієнта.

ролю. У стегновій м'язовій тканині ембріона на першу добу дослідження відбувалося достовірне збільшення досліджуваного показника приблизно в 4 рази щодо контролю. На третю добу дослідження цей показник достовірно знизився щодо контролю та був меншим у 1,5 рази. У черевній м'язовій тканині дорослого щура після алотрансплантації спостерігалось достовірне зменшення вмісту МДА на першу та третю добу дослідження щодо контролю. У черевній м'язовій тканині ембріона, навпаки, досліджуваний показник ступінчасто збільшувався та на сьому добу перевищував контрольне значення в 11 разів.

Якщо порівняти кількість МДА між м'язовими тканинами дорослого щура й ембріона, то можна відмітити достовірну різницю збільшення на першу та третю добу дослідження в стегновій м'язовій тканині ембріона. У черевній м'язовій тканині ембріона досліджуваний показник достовірно перевищував цей показник у дорослого щура в усі досліджувані терміни, хоча контрольні значення були достовірно меншими за контрольні у тканині дорослого щура.

При трансплантації стегнової м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду на сьому добу дослідження відбувається достовірне зменшення цього показника як у тканині донора, так і тканині реципієнта на першу добу дослідження

(табл. 2). У черевній м'язовій тканині реципієнта і донора достовірних змін відносно контролю на сьому добу дослідження не відбувалося. Якщо порівняти кількість МДА між м'язовими тканинами донора і реципієнта, то можна відмітити збільшення на першу та третю добу дослідження в стегновій м'язовій тканині реципієнта. У черевній м'язовій тканині реципієнта така картина спостерігалася лише на третю добу після трансплантації.

При хибній операції спостерігалось достовірне зменшення кількості МДА на третю та сьому добу дослідження як у стегновій, так і в черевній м'язових тканинах дорослої тварини щодо контролю (табл. 3).

Висновки

1. Алотрансплантація ембріональної м'язової тканини приводить до стабілізації рівня МДА як у стегновій, так і черевній м'язових тканинах дорослого щура. Установлено,

що у черевній м'язовій тканині ембріона при алотрансплантації ембріональної м'язової тканини відбувається інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить достовірне збільшення вмісту МДА щодо контролю.

2. Трансплантація стегнової м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду, приводить до достовірного зменшення МДА у тканині реципієнта і тканині донора.

3. Хибна операція приводить до достовірного зменшення вмісту МДА як у черевній, так і стегновій м'язових тканинах щодо контролю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Грищенко В. И. Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплацентарных трансплантатов и их использование в медицине / В. И. Грищенко, Т. Н. Юрченко, О. С. Прокопюк // Трансплантология. – 2004. – № 3. – С. 123–129.

2. Мазур О. Є. Дослідження активності гліколізу в ембріональних трансплантатах після алотрансплантації зрілому реципієнту / О. Є. Ма-

Таблиця 3

Вміст малонового діальдегіду при хибній операції, $M \pm m$, мкМ/г тканини, $n=6$

Термін дослідження, доба	Стегнова м'язова тканина дорослої тварини	Черевна м'язова тканина дорослої тварини
Контроль (без підсаджування)	195,75±34,74	177,81±22,40
Перша	251,78±8,54	56,78±4,28*
Третя	59,02±3,91*	12,70±1,38*
Сьома	71,71±7,24*	89,65±12,94*

Примітка: * — $p < 0,05$ — достовірно щодо контролю.



зур // Медична хімія. – 2005. – № 3. – С. 81–84.

3. Birben E. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen // WAO J. – 2012. – Vol. 5. – P. 9–19.

4. Ахохова А. В. Показатели малонового диальдегида в плазме крови у больных рецидивирующей розеи / А. В. Ахохова, Б. С. Нагоев // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 3. – С. 144–145.

5. Велика А. Я. Зміни показників тиобарбітурат-реакційних продуктів у крові щурів за умов сольового навантаження на фоні сулемової нефропатії / А. Я. Велика // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2 (93), вип. 2. – С. 60–62.

6. Порівняльний аналіз активності вільнорадикальних процесів у тканинах щурів різного віку за умов нітритної інтоксикації / П. Г. Лихацький, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь, О. І. Грималюк // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 5/6. – С. 20–25.

7. Early onset of lipid peroxidation after human traumatic brain injury: a

fatal limitation for the free radical scavenger pharmacological therapy / L. Cristofori, B. Tavazzi, R. Gambin [et al.] // J. Invest. Med. – 2001. – Vol. 49, N 5. – P. 450–458.

8. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М., 1977. – 392 с.

REFERENCES

1. Grischenko V.I., Yurchenko T.N., Prokopyuk O.S. New cryobiological technology for cell and tissue transplants fetoplacental and their use in medicine. *Transplantologiya* 2004; 3: 123-129.

2. Mazur O.E. The research of activity of glycolysis in embryonic transplants after allotransplantation to mature recipient. *Medychna khimiya* 2005; 3: 81-84.

3. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C. Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO J* 2012; 5: 9-19.

4. Akhokhova A.V., Nagoev B.S. Indicators of malondialdehyde in blood plasma in patients with recurrent erysipelas. *Vestnyk novykh meditsynskikh tekhnologiy* 2006; (XIII); 3: 144-145.

5. Velyka A.Ya. Changes of thiobarbiturate-reactive product indices in rat blood under conditions of salt loading accompanied by mercury nephropathy. *Visnyk problem biologii i meditsyny* 2012; 2 (93): 60-62.

6. Lyhatskyi P.G., Fira L.S., Medvid I.I., Hrymalyuk O.I. Comparative analysis of the free radical processes activity in the tissues of rats of the different ages under nitrite intoxication. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal* 2012; 5/6: 20-25.

7. Cristofori L., Tavazzi B., Gambin R. et al. Early onset of lipid peroxidation after human traumatic brain injury: a fatal limitation for the free radical scavenger pharmacological therapy. *J. Invest. Med.* 2001; 49 (5): 450-458.

8. Orekhovich V.N. *Sovremennye metody v biokhymii* [Modern methods in biochemistry]. Moscow, 1977. 392 p.

Надійшла 23.03.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. Д. Чулак

УДК 615.217.3:615.32.616.8-009.81:616.831-021.5-092.9

О. О. Нефьодов

ВПЛИВ ЗАСОБІВ НЕЙРОПРОТЕКТИВНО-АНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСУ НА ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКУ АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛИТОМ У ТЕСТІ «ВІДКРИТЕ ПОЛЕ»

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
Дніпропетровськ, Україна

УДК 615.217.3:615.32.616.8-009.81:616.831-021.5-092.9

А. А. Нефедов

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ НЕЙРОПРОТЕКТИВНО-АНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА НА ОРИЕНТИРОВАННО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОМ В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Проведен сравнительный анализ влияния цитиколина, α -липоевой кислоты, ницерголина и донепезила на локомоторную и исследовательскую активность крыс в тесте «открытое поле» в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ). Препараты вводили внутривентрикулярно один раз в сутки на фоне базовой терапии солу-медролом со 2-го по 16-й день после индукции ЭАЭ (патентная фаза + клиническая фаза заболевания). Тестирование двигательной-исследовательской активности проводили в последние сутки введения препаратов.

Установлена способность средств нейропротективно-антиоксидантного комплекса нормализовать нарушенную ЭАЭ моторно-исследовательскую активность крыс: препараты статистически достоверно увеличивали количество горизонтальных переходов, заглядываний в норки и число вертикальных стоек в среднем на 70 % ($p < 0,01$), 80 % ($p < 0,05$) и 100 % ($p < 0,05$) соответственно относительно показателей животных с ЭАЭ. Показано, что способность восстанавливать локо-



моторную и исследовательскую активность в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза уменьшается в ряду цитиколин (500 мг/кг) > α-липоевая кислота (50 мг/кг) ≈ нигерголин (10 мг/кг) >> донепезил (10 мг/кг).

Ключевые слова: экспериментальный аллергический энцефаломиелит, двигательльно-исследовательская активность, нейропротекция.

UDC 615.217.3:615.32.616.8-009.81:616.831-021.5-092.9

O. O. Nefyodov

THE EFFECT OF NEUROPROTECTIVE-ANTIOXIDANT COMPLEX ON APPROXIMATELY RESEARCH ACTIVITY IN RATS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS IN THE TEST "OPEN FIELD"

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy MH of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine

Introduction. The main standard method of therapy of multiple sclerosis (MS) is the use of schemes of intravenous corticosteroids in pulse doses. Additional application of components of neuroprotective-antioxidant complex contributes to the inhibition of the progression of MS, slowing down the rate of apoptosis of neurons and oligodendrocytes, as well as reducing the intensity of the myelin damage.

The aim of the work. A comparative analysis of the effects of citicoline, α-lipoic acid, nicergoline and donepezil on locomotor and research activity of rats in the test "open field" in terms of experimental allergic encephalomyelitis (EAE).

Methods. The research was conducted on 42 white rats divided randomly into 7 groups. The drugs were injected intragastrically once a day on the background of basic therapy with Solu-Medrol from the 2nd on the 16th day after the induction of EAE (latent phase + clinical phase of the disease). Test of motility and emotional condition on the last day of drug administration in all experimental groups was determined by the number of crossed squares (horizontal activity), vertical lifts and studies of holes (research activity), as well as the duration of the acts of grooming and the number of defecation boluses (emotional state) for 3 min.

Results. Drugs of neuroprotective-antioxidant complex normalize impaired motor and exploratory activity of rats: drugs statistically significantly increased the number of horizontal transitions, studies of holes and the number of vertical lifts on average 70% ($p < 0.01$), 80% ($p < 0.05$) and 100% ($p < 0.05$) respectively compared to animals with EAE. The ability to restore locomotor and research activity in the conditions of the experimental equivalent of multiple sclerosis decreases in the number of citicoline (500 mg/kg) > α-lipoic acid (50 mg/kg) ≈ nicergoline (10 mg/kg) >> donepezil (10 mg/kg).

Conclusion. Administration of neuroprotective-antioxidant complex on a background of hormonal therapy restores all indicators about the research activity of rodents in terms of EAE.

Key words: experimental allergic encephalomyelitis, locomotor and research activity, neuroprotection.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» на тему «Експериментально-теоретичне обґрунтування особливостей знеболюючої та нейропротективної медикаментозної терапії за умов модельованої патології» (номер державної реєстрації 0104U006269).

Розсіяний склероз (РС) — хронічне прогресуюче імунно-опосередковане захворювання центральної нервової системи (ЦНС) з переважно хвилеподібним перебігом, яке належить до групи демієлінізуючих захворювань, основним патологічним проявом яких є руйнування мієліну й ураження як білої, так і сірої речовини ЦНС, що зумовлює розвиток необоротного неврологічного дефіциту та пояснює повільно наростаючу атрофію мозку [1]. Серед нейропсихологічних порушень слід перш за все виділити зниження (50–80 %) інтелекту, порушення поведінки, сповільненість інтелектуальних й емоційних функцій, зниження пам'яті, депресію, відчуття неспокою [2].

Загальноновизнаною моделлю РС у лабораторних тварин є експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ), який має подібні до розсіяного склерозу клінічні прояви та патогенетичні механізми [3].

Прагнення до підвищення ефективності терапії РС привело до розробки та застосування

нових універсальних терапевтичних підходів до його лікування, одним з яких є нейропротекція, спрямована на регулювання балансу імунних і нейротрофічних факторів, процесів ремієлінізації. Враховуючи сучасний рівень знань про нейропротекцію при РС, оптимальну нейропротективну терапію цього захворювання з позицій практичної неврології проводять шляхом призначення засобів нейропротективного комплексу [4]: препаратів ремієлінізуючої терапії (імуноглобуліни, цитиколін), антиоксидантів (α-ліпоєва кислота, ніцерголін), трофічних факторів (церебролізин), холіноміметиків центральної дії (нейромідин, донепезил), засобів гальмування глутаматної ексайтотоксичності (ПК-мерц) тощо.

Застосування компонентів нейропротективно-антиоксидантного комплексу сприяє гальмуванню прогресування РС, уповільнюючи швидкість апоптозу нейронів і олігодендроцитів, а також зменшуючи інтенсивність пошкодження мієліну вільними радикалами, антитілами і запальними цитокінами [4].

Усе вищевказане визначає наукову та практичну значущість системних порівняльних фармакологічних досліджень механізмів активності нейропротективних засобів, що створює теоретичні передумови оптимізації фармакотерапії нейропсихологічних порушень у хворих на РС.

Однією з експериментальних методик оцінки поведінкових реакцій є тест «відкрите поле»,



який дозволяє визначити тип дії досліджуваного засобу на ЦНС, а також отримати важливу інформацію про рухову, дослідницьку й емоційну активність тварин [5].

Мета дослідження — оцінити вплив цитиколіну, α -ліпоєвої кислоти, ніцерголіну і донепезилу на показники поведінкових реакцій тварин у тесті «відкрите поле» за умов ЕАЕ на тлі базової терапії солу-медролом.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані на 42 білих нелінійних щурах масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію (температура повітря (22 ± 2) °С, відносна вологість повітря 40–60 %, світлий/темний цикл: 12/12 год) та були розподілені на 7 груп:

I — інтактні тварини (пасивний контроль), $n=10$;

II — щури з ЕАЕ (активний контроль), $n=10$;

III — ЕАЕ + солу-медрол (СМ: 3,4 мг/кг), $n=10$;

IV — ЕАЕ + СМ + цитиколін (Ц: 500 мг/кг), $n=10$;

V — ЕАЕ + СМ + берлітрон (АЛК: 50 мг/кг α -ліпоєвої кислоти), $n=10$;

VI — ЕАЕ + СМ + ніцерголін (Н: 10 мг/кг), $n=10$;

VII — ЕАЕ + СМ + донепезил (Д: 10 мг/кг), $n=10$.

Індукували ЕАЕ одноразовою підшкірною інюляцією енцефалітогенної суміші (ЕГС) у повному ад'юванті Фрейнда (ПАФ) з розрахунку 100 мг гомогенату ліофілізованого мієліну спинного мозку; 0,2 мл ПАФ (вміст убитих мікобактерій 5 мг/мл) і 0,2 мл фізіологічного розчину на тварину. Вводили ЕГС в основу хвоста під легким ефірним наркозом в об'ємі 0,4 мл [6].

Солу-медрол вводили тваринам III–VII груп з розрахунку 3,4 мг/кг у вену краплинно в об'ємі фізіологічного розчину, що становить 1/10 ОЦК протягом тижня. У гризунів IV–VII груп додатково, на тлі базової гормональної терапії, внутрішньошлунково один раз на добу вводили досліджувані речовини у зазначених дозах з 2-го по 16-й день після індукції ЕАЕ (латентна фаза + клінічна фаза до закінчення піка захворювання). Групою контролю (II) слугували тварини з індукованим ЕАЕ, які протягом 16 днів внутрішньошлунково отримували дистильовану воду.

Тестування рухово-дослідницької активності й емоційного стану експериментальних тварин проводили в останню добу введення препаратів у всіх дослідних групах: визначали кількість перетнутих квадратів (горизонтальна активність), вертикальних підйомів і зазирань у нірки (дослідницька активність), а також трива-

лість актів грумінгу та кількість болюсів дефекації (емоційний стан) протягом 3 хв [5].

Усі дослідження проведені при кімнатному освітленні в часовому інтервалі від 12 до 17 год.

Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft, версія 2006 [7], на персональному комп'ютері «Intel Pentium IV». Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$), вірогідність різниці середніх арифметичних (p) за допомогою непараметричного U -критерію Манна — Уїтні.

Усі експериментальні процедури здійснювали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Результатами досліджень поведінкових реакцій гризунів у тесті «відкрите поле» встановлено, що у тварин з ЕАЕ реєструвалося суттєве зниження показників орієнтовно-дослідницької активності. Зокрема, показник горизонтальної рухової активності у щурів із вказаною патологією був на 55 % ($p<0,05$) нижчим, ніж у групі пасивного контролю; при цьому також спостерігалось статистично значуще зменшення кількості проявів «норкового» рефлексу в 2,3 рази ($p<0,05$). Крім того, характерним було і виражене пригнічення вертикальної рухової активності, яке проявлялось зниженням кількості вертикальних підйомів на 56 % ($p<0,05$) порівняно з групою інтактних тварин (табл. 1).

Введення солу-медролу (3,4 мг/кг у вену краплинно протягом тижня) усувало летальні наслідки, повністю запобігало розвитку неврологічних розладів у 20 % тварин, а також зменшувало кількість гризунів з тяжким перебігом ЕАЕ до 30 %. При цьому спрямованість дії даного засобу базової терапії РС характеризувалась переважним впливом на горизонтальну рухову активність: показник кількості перетнутих квадратів був на 44,5 % ($p<0,05$) вищим за відповідні значення, зафіксовані у групі тварин з експериментальним еквівалентом РС. Слід зазначити, що показники, які характеризують вертикальну та дослідницьку активність, вірогідно не відрізнялися від аналогічних, зафіксованих у тварин з модельованою патологією (рис. 1).

Імовірно, позитивна динаміка поведінкових реакцій гризунів під впливом солу-медролу пояснюється нормалізацією порушень у гематоенцефалічному бар'єрі, які розвиваються при ЕАЕ внаслідок інгібування протизапальних цитокінів і пришвидшення апоптозу імунних клітин. Оскільки олігодендроцити мають кортикостероїдні рецептори, кортикостероїди можуть



Оцінка поведінкових реакцій у щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом у тесті «відкрите поле», $M \pm m$, $n=10$

Показник	Група тварин						
	Інтактні	EAE	CM	CM + Ц	CM + АЛК	CM + Н	CM + Д
Горизонтальна активність, кількість перетнутих квадратів за 3 хв	19,70± ±2,09	8,80± ±0,83**	12,80± ±1,19*	15,30± ±1,57*	13,70± ±1,71*	13,20± ±1,52*	12,80± ±1,75
Вертикальна активність, кількість стійок за 3 хв	3,50± ±0,52	1,50± ±0,34**	1,80± ±0,33	3,30± ±0,42*	3,00± ±0,37*	2,80± ±0,44*	2,10± ±0,38
Дослідницька активність, кількість зазирань у нірки за 3 хв	5,20± ±0,68	2,30± ±0,56**	2,70± ±0,47	4,30± ±0,44*	4,00± ±0,26*	3,90± ±0,28*	3,00± ±0,49
Грумінг, тривалість актів за 3 хв	14,70± ±1,45	11,30± ±1,19	12,50± ±1,07	13,50± ±1,44	12,00± ±1,30	14,10± ±1,25	12,90± ±1,44
Дефекації, кількість болюсів за 3 хв	1,20± ±0,29	1,00± ±0,26	1,30± ±0,26	1,20± ±0,33	1,10± ±0,28	0,90± ±0,23	1,00± ±0,30

Примітка. Відмінності вірогідні: * — $p < 0,05$ порівняно з активним контролем; ** — $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем.

також сприяти поділу олігодендроцитів і ремієлінізації аксонів [9].

Курсове застосування цитиколіну (500 мг/кг) з 2-го по 16-й день після інокуляції ЕГС на тлі терапії солу-медролом запобігало розвитку патології у 33 % тварин, а також зменшувало кількість гризунів з тяжким перебігом ЕАЕ. При цьому у щурів даної експериментальної групи орієнтовно-дослідницька активність під впливом зазначеного засобу посилювалася за рахунок зростання усіх досліджуваних показників.

Так, кількість горизонтальних переходів, заглядань у нірки та показники вертикальної активності вірогідно збільшувалися на 73,9 % ($p < 0,01$), 87 % ($p < 0,05$) та 120 % ($p < 0,05$) відповідно щодо показників тварин з ЕАЕ (див. рис. 1).

Очевидно, екзогенний цитиколін, будучи нейропротекторним засобом, бере участь у біосинтезі мембранних фосфоліпідів нейронів. Фосфоліпіди формують структурно-функціональну основу нейрональних мембран, що забезпечують діяльність нервових клітин мозку в цілому. Цитиколін при екзогенному введенні швидко гідролізується в організмі до циркулюючих цитидину і холіну, з яких після всмоктування в системний кровотік ресинтезується ЦДФ-холін. Основним механізмом дії цитиколіну, яким опосередковуються його нейропротекторні властивості, є забезпечення цілісності цитоплазматичних і мітохондріальних нейрональних мембран, насамперед, шляхом ослаблення активності фосфоліпази A_2 , активації нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз і гальмування глутамат-індукованого апоптозу [10].

Поєднане застосування антиоксиданту берлітіону і метилпреднізолону сприяло посиленню горизонтальної рухової активності дослідних тварин у 1,56 разу ($p < 0,05$). Крім того, спостерігалося зростання на 100 % ($p < 0,05$) кількості підйомів на задні лапи та збільшення на 73,9 % ($p < 0,05$) кількості проявів «ніркового» рефлексу (див. рис. 1).

Припускають, що терапевтична дія альфа-ліпоєвої кислоти за даних умов реалізується за рахунок її антиоксидантних властивостей, а також через каскад «цАМФ/протеїнкіназа А», що супроводжується зниженням рівня прозапальних цитокінів, інтерлейкіну-1 і гамма-інтерферону [11].



Рис. 1. Вплив солу-медролу та його комбінованого введення з цитиколіном та α -ліпоєвою кислотою на поведінкові реакції у щурів з ЕАЕ в тесті «відкрите поле». На рис. 1 і 2: * — $p < 0,05$ — відмінності вірогідні порівняно з показниками за умов ЕАЕ. Зміни наведені у відсотках щодо показників ЕАЕ, прийнятих за 100 %



Подібні за характеристиками до попереднього препарату зміни були зареєстровані при введенні ніцерголіну на тлі терапії солу-медролом. У тварин зазначеної експериментальної групи показники горизонтальної активності та кількість зазирань у нірки були вищими на 50 % ($p < 0,01$) та 74 % ($p < 0,05$) відповідно від аналогічних, отриманих у групі активного контролю. Крім того, реєструвалася виражена тенденція до активації вертикальної рухової активності, яка проявлялася збільшенням в 1,9 разу ($p > 0,05$) кількості підйомів на задні лапи (рис. 2).

Можливо, нормалізація орієнтовно-дослідницької активності гризунів під впливом ніцерголіну може опосередковуватися його позитивним впливом на ацетилхолінову, норадреналінову і дофамінову системи нейротрансмісії, транслокацію фосфоінозитид-протеїнкінази C і фактор росту нервових клітин [12].

Для донепезилу на даному проміжку експерименту встановлена відсутність впливу на показники рухово-дослідницької активності. Особливістю дії зазначеного засобу була лише тенденція до зростання на 45,4 % ($p > 0,05$) показника кількості перетнутих квадратів (див. рис. 2), яка може бути наслідком здатності донепезилу опосередковано впливати на пресинаптичні M-холінергічні рецептори, що й приводить до активації нейротрансмітерних систем, дефіцит яких спостерігається при РС, хворобі Альцгеймера тощо [13].

Таким чином, перебіг експериментального аутоімунного енцефаломієліту змінює поведінку тварин у тесті «відкрите поле» і характери-

зується суттєвим пригніченням рухової й орієнтовно-дослідницької активності експериментальних тварин.

Застосування засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу на тлі базової гормональної терапії ЕАЕ певним чином та у різному ступені здатне впливати на поведінкову активність тварин: цитиколін, берлітійон і ніцерголін, але не донепезил, сприяють нормалізації локомоторної та дослідницької активності у тварин з експериментальним еквівалентом розсіяного склерозу.

Висновки

1. Експериментальний аутоімунний енцефаломієліт ослабляє переважно рухову та дослідницьку активність щурів, не викликаючи суттєвих змін емоційного статусу.

2. Введення солу-медролу як засобу базової терапії ЕАЕ сприяє нормалізації переважно локомоторної, але не дослідницької активності тварин з експериментальним еквівалентом розсіяного склерозу.

3. Застосування засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу на тлі базової гормональної терапії модельованої патології викликає відновлення всіх показників рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності гризунів за умов ЕАЕ.

4. За ступенем здатності нормалізувати поведінкові реакції щурів з експериментальним еквівалентом розсіяного склерозу досліджувані засоби розміщуються таким чином: цитиколін + солу-медрол > берлітійон + солу-медрол \approx ніцерголін + солу-медрол >> донепезил + солу-медрол > солу-медрол.

ЛІТЕРАТУРА

- Школьник В. М. Сучасні підходи до лікування при загостренні розсіяного склерозу з позицій доказової медицини / В. М. Школьник, О. Н. Бараненко, О. В. Погорелов // Український медичний часопис. – 2014. – № 4 (102). – С. 108–111.
- Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis / E. Leray, J. Yaouanq, E. Le Page [et al.] // Brain. – 2010. – Vol. 133, N 7. – P. 1900–1913.
- Заргарова Т. А. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит — модель рассеянного склероза / Т. А. Заргарова, О. О. Фаворова // Иммунология. – 1999. – № 2. – С. 5–8.
- Одинак М. М. Нейропротекция при рассеянном склерозе / М. М. Одинак, Г. Н. Бисага // Нейроиммунология. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 105–106.
- Дронов С. М. Оцінка впливу засобів з ноотропною активністю на орієнтовно-дослідницьку активність у щурів з тривалою гіперглікемією / С. М. Дронов, В. І. Жиліук // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (47). – С. 115–119.
- Degano A. L. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations / A. L. Degano, G. A. Roth // J Neurosci Res. – 2000. – Vol. 59, N 2. – P. 283–290.



Рис. 2. Вплив солу-медролу та його комбінованого введення з ніцерголіном і донепезилом на поведінкові реакції у щурів з ЕАЕ в тесті «відкрите поле»

7. *Программа* статистического анализа [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.analystsoft.com/ru/>

8. *Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних досліджах // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.

9. Sloka J. S. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis / J. S. Sloka, M. Stefanelli // *Mult. Scler.* – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 425–432.

10. *CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons* / C. Mir, J. Clotet, R. Aledo [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2003. – Vol. 20, N 1. – P. 53–60.

11. *Бондарь И. А. Альфа-липоевая кислота (Эспа-Липон) — доказательства эффективности лечения / И. А. Бондарь, Е. А. Королева // Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – № 2. – С. 38–44.

12. *Мамчур В. И. Клинический потенциал ницерголина: взгляд фармаколога / В. И. Мамчур, С. Н. Дронов, В. И. Жилюк // НЕЙРОNEWS (психоневрология и нейропсихиатрия).* – 2011. – № 3. – С. 37–40.

13. *Дамулин И. В. Применение донепезила при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / И. В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2013. – № 7. – С. 71–75.

REFERENCES

1. Shkolnik V.M., Baranenko O.N., Pogorelov O.V. Modern approaches to the treatment of exacerbation of multiple sclerosis from the standpoint of evidence-based medicine. *Ukr. med. chasopis* 2014; 4 (102): 108-111.

2. Leray E., Yaouanq J., Le Page E., Coustans M., Lapaud D., Joe1 Oger, Gi11es Edan. Evidence for a two-stage disability pgression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1900-1913.

3. Ayache S.S., Creange A., Farhat W.H., Zouari H.G., Mylius V., Ahdab R., Abdellaoui M., Lefaucheur J.-P. Relapses

in multiple sclerosis: effects of high-dose steroids on cortical excitability. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21 (4): 630-636.

4. Odinak M.M., Bisaga G.N. Neuroprotection in multiple sclerosis. *Neuroimmunologiya* 2005; 2: 105-106.

5. Dronov S.M., Zhilyuk V.I. Impact assessment tools with nootropic activity on orienting-research activity in rats with prolonged hyperglycemia. *Svit meditsyny ta biologiyi* 2014; 4 (47): 115-119.

6. Degano A.L., Roth G.A. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations. *J. Neurosci. Res.* 2000; 2: 283-290.

7. Program statistical analysis [Electronic resource]: access mode : <http://www.analystsoft.com/ru/>

8. Ethics of a physician and human rights: the regulation of the use of animals in biomedical research. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i biokhimiya* 2003; 2 (22): 108-109.

9. Sloka J.S., Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2005; 11: 425-432.

10. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. *J. Mol. Neurosci.* 2003; 20: 53-60.

11. Bondar I.A., Korolyova E.A. Alpha-lipoic acid (Espa-Lipon) — evidence of treatment effectiveness. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 2: 38-44.

2 Mamchur V.I., Dronov S.N., Zhilyuk V.I. Clinical potential of nicergoline: look pharmacist. *NEYRONEWS (psihonevrologiya i neyropsihiatriya)* 2011; 3: 37-40.

13. Damulin I.V. The use of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova* 2013; 7: 71-75.

Надійшла 6.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов

УДК 616.361+576.8+618.24

А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська¹

ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ І ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ІЗ ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна,

¹ ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 616.361+576.8+618.24

А. И. Фурдычко, Г. З. Борис, И. А. Селиванская¹

ВЛИЯНИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина,

¹ ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

В качестве антидисбиотических средств (АДС) были использованы Биотрит (биологически активные вещества из проростков пшеницы), Экстрактин (полифенольные вещества из ягод винограда) и пребиотик Инулин. Дисбиоз вызывали с помощью линкомицина, гепатит — с помощью гидразина. Определяли маркеры воспаления: лейкоциты, МДА и протеазы, маркеры за-



щитних систем: лизоцим, каталаза и антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПИ). При гепатите на фоні дисбіоза в сировотці збільшувався рівень лейкоцитів, МДА і протеаз, однак знизився рівень білка, лизоцима і індекса АПИ. Введення АДС знизило рівень маркерів запалення і підвищило вміст білка і показники захисних систем. Для підвищення лікувальної ефективності цілеспрямовано використовувати комплекс АДС.

Ключові слова: кров, гепатит, дисбіоз, запалення, лизоцим, каталаза, лейкоцити, антидисбіотичні засоби.

UDC 616.361+576.8+618.24

A. I. Furdychko, G. Z. Boris, I. O. Selivanska¹

INFLUENCE OF ANTIDYSBIOTIC DRUGS ON LEVEL OF INFLAMMATION MARKERS AND PROTECTIVE SYSTEMS IN THE BLOOD SERUM OF RATS WITH HEPATITIS ON A DYSBIOSIS BACKGROUND

Lviv National Medical University named after Danylo Galytskyi, Lviv, Ukraine,

¹ SE "The Institute of Stomatology of the NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

Aim. To determine the therapeutic effect of antidysbiotic drugs (ADD) for hepatitis on a dysbiosis background.

Materials and methods. In rats there was reproduced hydrazine hepatitis on the background of lincomycin-induced dysbiosis. Inflammation was assessed by the levels of serum leukocytes, malondialdehyde, protease activity; protective systems were assessed by the lysozyme and catalase activities. The following ADD were tested: biotrit (from wheat germ), extravine (from grapes) and prebiotic inulin (from chicory), which were administered per os for 20 days.

Results. There were found elevated levels of inflammation markers and reduced levels of protection markers. ADD normalized these indicators, but there was a difference in the effectiveness of various ADD on selected indicators of inflammation and protection.

Conclusion. It is advisable to use a complex of ADD in hepatitis on a dysbiosis background.

Key words: blood, hepatitis, dysbiosis, inflammation, lysozyme, catalase, leukocytes, antidysbiotic drugs.

Відомо, що печінка відіграє центральну роль в адапційно-трофічних процесах в організмі, виконуючи не тільки важливі метаболічні функції, але й беручи безпосередню участь у захисних системах організму [1–4].

Доведено, що кишковий дисбіоз негативно впливає на функціональну активність гепатобіліарної системи [5] і, перш за все, це діє на антимикробну функцію печінки [6].

Застосування антидисбіотичних засобів впливає на кишковий мікробіоценоз, усуваючи явища дисбактеріозу, і здійснює гепатопротекторну активність [7].

Метою даної роботи стало вивчення дії різних антидисбіотичних засобів (Біотрит, Екстравін, Інулін) на біохімічні маркери запалення та захисту в сироватці крові щурів, у яких відтворювали токсичний гепатит на тлі кишкового дисбіозу.

Матеріали та методи дослідження

Антидисбіотичний засіб Біотрит є комплексом біологічно активних речовин з паростків пшениці, у якому головну роль відіграють біофлавоноїди [11].

Біотрит характеризується антивірусною й антибактеріальною активністю, стимулює імунітет, регенерацію слизових оболонок [12].

Екстравін — концентрат біологічно-активних речовин винограду, більшість з яких становлять Р-вітамінні сполуки, представлені біофлавоноїдами [13].

Інулін — поліфруктозид з коріння цикорію, у якому залишки фруктози пов'язані β-фруктозидними зв'язками, що не гідролізуються травними ферментами людини [14]. Є класичним пребіотиком, який забезпечує харчування пробіотичних бактерій. Усі три антидисбіотичні засоби (Екстравін, Біотрит та Інулін) виробництва НВА «Одеська біотехнологія».

Досліди було проведено у віварії ДУ «Інститут стоматології НАМН України» на 48 білих щурах лінії Вістар (самці, 1 міс., жива маса (92±6) г), яких було поділено на 6 однакових груп: 1-ша — контроль (щури цієї групи отримували на 20-й день дослідження внутрішньом'язові ін'єкції 0,9 % розчину NaCl в об'ємі 0,3 мл); 2-га — токсичний гепатит; 3-тя — токсичний гепа-

тит на тлі дисбіозу; 4-та, 5-та і 6-та — також гепатит + дисбіоз, але 4-та група щурів одержувала з кормом щодня по 200 мг/кг Біотриту, 5-та група — Екстравін щодня з питною водою по 0,5 мл на тварину (6 мл/кг) і 6-та група — з кормом Інулін дозою 200 мг/кг щодня. Усі препарати щури одержували протягом 20 днів. Як корм використовували повнораціонний гранульований комбікорм К-120-4 (виробник НВА «Одеська біотехнологія»). Досліди на тваринах проводили відповідно до вимог Європейської конвенції [15].

Дисбіоз викликали за допомогою лінкоміцину гідрохлориду моногідрату («Лінкоміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 30 %, виробництво ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Харків), який вводили в питну воду з розрахунку 60 мг/кг субстанції лінкоміцину/кг протягом перших 5 днів [16].

Гострий токсичний гепатит викликали внутрішньом'язовим введенням гідразину гідрохлориду (кваліфікації ч. д. а., виробник «Реахим», Російська Федерація) дозою 100 мг/кг одноразово на 20-й день дослідження [17].



Евтаназію тварин здійснювали на 22-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) за допомогою тотальної кровотечі із серця.

Як маркери запалення було обрано вміст малонового діальдегіду (МДА), який є продуктом пероксидного окиснення ненасичених жирних кислот, та активність протеолітичних ферментів, що викликають дистрофічні процеси, розщеплюючи білки [8; 9].

Стан систем захисту оцінювали за активністю лізоциму, який є показником рівня неспецифічного імунітету, та за рівнем активності антиоксидантного ферменту каталази й антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ), який визначали за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА [10].

У цільній крові визначали вміст лейкоцитів [18]. У сироватці крові досліджували рівень біохімічних маркерів запалення [9]: вміст МДА і протеолітичну активність за результатами гідролізу казеїну при рН 7,6 (КПА), а також активність захисних ферментів: лізоциму [10], каталази [9] і вміст загального білка [9].

Статистичну обробку результатів виконували відповідно до [19].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлено результати визначення в крові щурів рівня лейкоцитів і у сироватці крові вмісту загального білка. З цих даних видно, що у щурів з гепатитом на тлі дисбіозу достовірно (на 19,2 %) зростає рівень лейкоцитів, який мало змінюється під впливом антидисбіотичних засобів.

На відміну від лейкоцитів, рівень білка в сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу достовірно знижується (на 20,8 %). Біотрит та Інулін достовірно підвищують рівень білка (на 24,0 і 16,6 % відповідно), що може свідчити про

здатність цих засобів стимулювати білоксинтезуючу функцію печінки.

У табл. 2 представлено результати визначення рівня маркерів запалення, які свідчать про достовірне збільшення їх показників у щурів з гепатитом на тлі дисбіозу (МДА на 111,3 % і КПА на 40,2 %). Антидисбіотичні засоби знижують рівень маркерів запалення, причому достовірно МДА (на 31,3 %, Екстравін) та КПА (на 28,7 %, Інулін).

У табл. 3 представлено результати визначення активності лізоциму і каталази. З цих

даних видно, що у щурів з гепатитом на тлі дисбіозу спостерігається лише тенденція до зниження рівня лізоциму. Активність каталази суттєво не знижується. Застосування антидисбіотичних засобів показало, що достовірно підвищує активність лізоциму лише Біотрит (на 25 %). Ці дані підтверджують імуностимулювальну дію цього препарату.

На рис. 1 представлено результати визначення АПІ в сироватці крові щурів. У щурів з гепатитом, особливо на тлі дисбіозу, значно (більше ніж у двічі) знижується цей індекс,

Таблиця 1

Вплив антидисбіотичних засобів на вміст лейкоцитів у крові та загального білка в сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу, $M \pm m$, $n=8$

Група	Лейкоцити крові, $\cdot 10^9/\text{л}$	Загальний білок сироватки крові, г/л
1. Контроль	12,0 \pm 1,0	109,4 \pm 2,5
2. Гепатит	14,7 \pm 0,9 $p > 0,05$	106,2 \pm 2,2 $p > 0,3$
3. Гепатит на тлі дисбіозу (Г + Д)	16,3 \pm 0,8 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	86,6 \pm 3,1 $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$
4. Г + Д + Біотрит	15,4 \pm 1,3 $p < 0,05$; $p_2 > 0,3$	107,4 \pm 1,9 $p > 0,3$; $p_2 < 0,01$
5. Г + Д + Екстравін	16,9 \pm 0,4 $p < 0,01$; $p_2 > 0,3$	90,1 \pm 4,4 $p < 0,01$; $p_2 > 0,5$
6. Г + Д + Інулін	15,5 \pm 0,4 $p < 0,05$; $p_2 > 0,3$	101,0 \pm 4,3 $p > 0,05$; $p_2 < 0,05$

Примітка. У табл. 1–3: p — щодо 1-ї групи; p_1 — щодо 2-ї групи; p_2 — щодо 3-ї групи.

Таблиця 2

Вплив антидисбіотичних засобів на рівень біохімічних маркерів запалення в сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу, $M \pm m$, $n=8$

Група	МДА, ммоль/л	КПА, нкат/л
1. Контроль	0,62 \pm 0,09	1,27 \pm 0,10
2. Гепатит	1,14 \pm 0,12 $p < 0,01$	1,70 \pm 0,54 $p > 0,1$
3. Гепатит на тлі дисбіозу (Г + Д)	1,31 \pm 0,19 $p < 0,01$; $p_1 > 0,3$	1,78 \pm 0,16 $p < 0,05$; $p_1 > 0,5$
4. Г + Д + Біотрит	1,04 \pm 0,16 $p < 0,05$; $p_2 > 0,3$	1,43 \pm 0,13 $p > 0,3$; $p_2 > 0,05$
5. Г + Д + Екстравін	0,90 \pm 0,05 $p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	1,39 \pm 0,19 $p > 0,3$; $p_2 > 0,05$
6. Г + Д + Інулін	1,04 \pm 0,12 $p < 0,05$; $p_2 > 0,1$	1,27 \pm 0,17 $p = 1,0$; $p_2 < 0,05$



**Вплив антидисбіотичних засобів
на рівень захисних ферментів сироватки крові
щурів з гепатитом на тлі дисбіозу, $M \pm m$, $n=8$**

Група	Лізоцим, од/л	Каталаза, мкат/л
1. Контроль	18±3	0,35±0,01
2. Гепатит	15±4 $p > 0,3$	0,40±0,01 $p < 0,05$
3. Гепатит на тлі дисбіозу (Г + Д)	16±2 $p > 0,3; p_1 > 0,5$	0,38±0,01 $p < 0,05; p_1 > 0,05$
4. Г + Д + Біотрит	20±1 $p > 0,3; p_2 < 0,05$	0,40±0,03 $p > 0,05; p_2 > 0,3$
5. Г + Д + Екстравін	18±2 $p = 1,0; p_2 > 0,3$	0,37±0,01 $p > 0,05; p_2 > 0,1$
6. Г + Д + Інулін	17±3 $p > 0,5; p_2 > 0,5$	0,41±0,03 $p < 0,05; p_2 > 0,05$

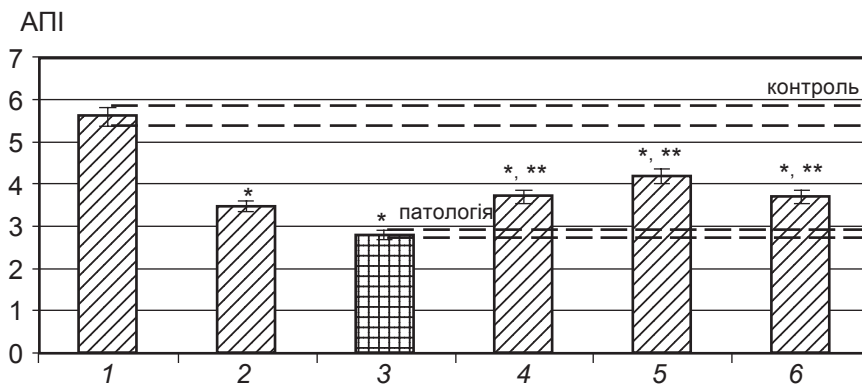


Рис. 1. Вплив антидисбіотичних засобів на антиоксидантно-прооксидантний індекс у сироватці крові щурів з гепатитом (2) на тлі дисбіозу (3) з додаванням Біотриту (4), Екстравіну (5), Інуліну (6): 1 — контроль; * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою; ** — $p < 0,05$ порівняно з 3-ю групою

що свідчить про дисбаланс у системі антиоксидантів і прооксидантів на користь останніх. Усі антидисбіотичні засоби достовірно підвищують АПІ, хоча і не повертають його до норми.

Отже, проведені нами дослідження дають підстави вважати доцільним використання при гепатиті на тлі дисбіозу антидисбіотичних засобів, які позитивно впливають на лейкоцитоз, рівень білка в сироватці крові, маркери запалення та дисбіозу. Причому Біотрит більшою мірою, ніж інші препарати, впливає на лейкоцитоз, вміст білка й активність лізоциму, Екстравін — на вміст МДА, Інулін — на рівень КЛА. Не виключено, що

для підвищення ефективності антидисбіотичної терапії слід використовувати композицію із різних антидисбіотичних засобів.

Висновки

1. Гепатит на тлі дисбіозу викликає підвищення в крові рівня маркерів запалення: лейкоцитів, малонового діальдегіду і протеаз, однак знижує рівень маркерів захисту — лізоциму і каталази.

2. Антидисбіотичні засоби відновлюють певною мірою ці показники.

3. Для підвищення ефективності лікування, можливо, доцільно використовувати комплекс антидисбіотичних засобів.

1. *Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы* / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий [и др.]. — Одесса, 2001. — 192 с.

2. Parker G. A. Liver Immunobiology / G. A. Parker, C. A. Picut // *Toxicologic Pathology*. — 2005. — Vol. 33, N 1. — P. 52–62.

3. Петухов В. А. Дисбиоз, эндотоксикоз, агрессивная агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В. А. Петухов // *Хирург*. — 2006. — № 10. — С. 13–18.

4. Гарбузенко Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2008. — № 6. — С. 14–21.

5. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function / S. Bengmark // *Pharmacol. Res.* — 2013. — Vol. 69, N 1. — P. 87–113.

6. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. — Одесса : КП ОГТ, 2011. — 141 с.

7. *Биофлавоноидные гепатопротекторы* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко, С. А. Демьяненко. — Одесса : КП ОГТ, 2014. — 86 с.

8. Луцак В. І. Показники оксидативного стресу. Пероксиди ліпідів: методи / В. І. Луцак, Т. В. Багнюкова, Л. І. Лужна // *Український біохімічний журнал*. — 2006. — № 6. — С. 113–129.

9. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации* / А. П. Левицкий, О. В. Денга, О. А. Макаренко [и др.]. — Одесса, 2010. — 16 с.

10. Левицкий А. П. Лізоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса : КП ОГТ, 2005. — 74 с.

11. *Растительные адаптогены* / Е. К. Ткаченко, Е. А. Багирова, О. О. Протункевич [и др.]. — Одесса : Астропринт, 2000. — 120 с.

12. Демьяненко С. А. Мукопротекторные и гепатопротекторные свойства проростков пшеницы / С. А. Демьяненко // *Вісник стоматології*. — 2008. — № 5/6. — С. 10–14.

13. *Разработка технологии полифенольного препарата из винограда и продуктов его переработки* / А. П. Левицкий, С. К. Ярославцев, И. А. Селиванская [и др.] // *Вісник стоматології*. — 2008. — № 4. — С. 22–24.

14. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. — Харьков : ЭДЭНА, 2008. — 100 с.

15. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe — 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.

16. Пат. 31012 Україна, МПК (2006) А 61 Р 31/00 Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / А. П. Левицький, І. О. Селіванська, Ю. В. Цисельський [та ін.]. — № у 200711609 ; заявл. 22.10.2007 ; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

17. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 527 с.

18. Базарнова М. А. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова. — К. : Вища школа, 1981. — С. 55.

19. Лапач О. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / О. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с.

REFERENCES

1. Bazhara Yu.I., Kresyun V.I., Servetskiy K.L. [et al.]. *Immunologiya i immunopatologiya pishchevaritel'noy sistemy* [Immunology and immunopathology of the digestive system]. Odessa, 2001, 192 p.

2. Parker G.A., Picut C.A. Liver Immunobiology. *Toxicologic Pathology* 2005; 33 (1): 52-62.

3. Petukhov V.A. The dysbiosis, endotoxic aggression, disorders in liver function and dysfunction of endothelium in surgery. The current understanding of the problem. *Khirurg* 2006; 10: 13-18.

4. Garbuzenko D.V. Mechanisms of compensation of structure and function of the liver when it is damaged and their practical significance. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 6: 14-21.

5. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res.* 2013; 69 (1): 87-113.

6. Levitsky A.P., Demyanenko S.A., Tsiselskiy Yu.V. *Antimikrobnaya funktsiya pecheni* [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011, 141 p.

7. Levitsky A.P., Makarenko O.A., Levchenko O.M. [et al.]. *Bioflavonoidnye gepatoprotektory* [Bioflavonoid hepatoprotectors]. Odessa, KP OGT, 2014, 86 p.

8. Lushhak V.I., Bagnyukova T.V., Luzhna L.I. Indicators of oxidative stress. Lipid Peroxides: Methods. *Ukrains'kyi biokhimichniy zhurnal* 2006; 6: 113-129.

9. Levitsky A.P., Denga O.V., Makarenko O.A. [et al.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010, 16 p.

10. Levitsky A.P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005, 74 p.

11. Tkachenko E.K., Bagirova E.A., Protunkevich O.O. [et al.]. *Plant adaptogens*. Odessa, Astroprint, 2000, 120 p.

12. Demyanenko S.A. Mucoprotective and hepatoprotective properties of wheat germ. *Visnyk stomatologii* 2008; 5/6: 10-14.

13. Levitsky A.P., Yaroslavtsev S.K., Selivanskaya I.A. [et al.]. Development of the technology for the preparation of grape polyphenol and its by-products. *Visnyk stomatologii* 2008; 4: 22-24.

14. Levitsky A.P., Volyanskiy Yu.L., Skidan K.V. *Prebiotiki i problema dysbacterioza* [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008, 100 p.

15. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe — 18.03.1986. Strasbourg, 1986, 52 p.

16. Levitsky A.P., Selivanskaya I.A., Tsiselskiy Yu.V. [et al.]. The method of simulation of dysbiosis (dysbacteriosis). Patent of Ukraine 31012. IPC (2006) A61P 31/00. Application number u 200711609. Date of filling: 22.10.2007. Publ. : 25.03.2008. Bul. № 6.

17. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennja likars'kykh zasobiv* [The preclinical investigations of medicines]. Kiev, DFC, Avicenna, 2001, 527 p.

18. Bazarnova M.A. *Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Ch. 1. Kiyev, Vyscha shkola, 1981, 55 p.

19. Lapach O.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiev, Morion, 2000, 320 p.

Надійшла 6.05.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован





УДК 615.038

О. І. Александрова, І. А. Кравченко,
О. Г. Прокопчук, Н. В. Шматкова, І. Й. Сейфулліна

ПРОТИСУДОМНА Й АНТИДЕПРЕСИВНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ КОМПЛЕКСІВ SnCl_4 З САЛІЦИЛОЇЛГІДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГІДУ ТА 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГІДУ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615.038

А. И. Александрова, И. А. Кравченко, Е. Г. Прокопчук, Н. В. Шматкова, И. И. Сейфуллина
ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ И АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ
 SnCl_4 С САЛИЦИЛОИЛГИДРАЗОНАМИ БЕНЗАЛЬДЕГИДА И 4-БРОМБЕНЗАЛЬДЕГИДА ПРИ
ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Работа посвящена изучению антидепрессивной и противосудорожной активности новых комплексных соединений на основе хлорида олова (IV) с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида при их пероральном введении. Полученные данные показывают, что оба соединения обладают высокой антидепрессивной активностью на протяжении 24 ч по методу Порсолта. Через час после введения оба комплекса полностью устраняют иммобильность животных по сравнению с контролем. Новые комплексные соединения SnCl_4 с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида обладают пролонгированным противосудорожным и высоким антидепрессивным действием, при этом введение брома в 4-е положение бензальдегида усиливает как продолжительность эффекта, так и сам эффект. Данные соединения перспективны для дальнейших фармакологических исследований.

Ключевые слова: новые комплексные соединения на основе хлорида олова (IV) с салицилоилгидразонами бензальдегида и 4-бромбензальдегида, антидепрессивная активность.

UDC 615.038

O. I. Alexandrova, I. A. Kravchenko, O. G. Prokopchuk, N. V. Shmatkova, I. Y. Seyfullina
ANTICONVULSANT AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF NEW COMPLEXES OF SnCl_4 WITH
SALICYLOYLHYDRAZONES OF BENZALDEHYDE AND 4-BROMBENZALDEHYDE BY ORAL
ADMINISTRATION

I. I. Mechnikov Odessa National University, Odessa, Ukraine

This work is devoted to the study of antidepressant and anticonvulsant activity of new complex compounds based on tin chloride (IV) with salicyloylhydrazones benzaldehyde and 4-brombenzaldehyde by oral administration. The data show that both compounds have high antidepressant activity over 48 hours using Porsolt method. One hour after administration of both complexes, completely eliminating the immobility of animals compared with controls. Antidepressant activity of complex II is more pronounced (7% of control values) by administering to 4-position of benzaldehyde bromine atom. Data on the anticonvulsant effect of the new compounds by antagonism with pentylenetetrazole indicate about their prolonged action within 48 hours, the maximum effect was recorded 3 hours after their oral administration. For complex I data DCTC (clonic-tonic seizures) and DTE (clonic-tonic extension) were 152 and 158%, for complex II — 170 and 190% correspondingly. Thus, the new complex compounds of SnCl_4 with salicyloylhydrazones benzaldehyde and 4-brombenzaldehyde has anticonvulsant and high antidepressant effects. The introduction of bromine in benzaldehyde position 4 strengthens both duration of effect and the effect itself. These compounds are promising for further pharmacological researching.

Key words: new complex compounds based on tin chloride (IV) with salicyloylhydrazones benzaldehyde and 4-brombenzaldehyde, antidepressant and anticonvulsant activity.



Одним із важливих завдань фармацевтичної хімії є пошук і створення нових лікарських засобів із широким спектром терапевтичної дії. У медичній практиці широко використовуються препарати на основі похідних саліцилової кислоти завдяки унікальному поєднанню таких фармакологічних властивостей, як протизапальна, жарознижувальна, анагетична, антибактеріальна тощо [1]. Відомо, що солі саліцилової кислоти, а саме саліцилати кобальту та саліцилат цинку, у стрес-моделях на щурах показали наявність седативних й анксиолітичних властивостей [2]. Підвищення ефективності фармакотерапії та розширення спектра фармакологічної дії даної групи препаратів можливі завдяки отриманню нових, зокрема комплексних сполук [3–6].

Зважаючи на те, що олово використовувалося раніше в медичних цілях для лікування епілепсії та неврозів, було синтезовано нові комплекси саліцилоїлгідрозонів на основі хлориду олова (IV) та показано їх протизапальну активність [7] й антимікробну дію [8].

Оскільки отримання нових сполук приводить до розширення спектра фармакологічної активності [9], мета нашого дослідження — вивчення антидепресивної та протисудомної дії нових комплексних сполук SnCl₄ із саліцилоїлгідрозонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду. Комплекси було синтезовано на кафедрі загальної хімії та хімії полімерів ОНУ імені І. І. Мечникова.

Матеріали та методи дослідження

Для проведення експерименту були відібрані білі безпородні миші масою (20,0 ± ±2,0) г із середньою руховою активністю та середніми показниками депресивності, які були розділені на контрольну групу і п'ять експериментальних груп по шість тварин у кожній.

Для оцінки антидепресивних властивостей одержаних сполук нами було використано метод Порсолту [10]. Першій та другій групам мишей перорально вводили комплекси I і II у твіновій емульсії дозою, розрахованою в мольному перерахунку, виходячи з дози 40 мг/кг саліцилової кислоти. Третя група отримувала розчин саліцилової кислоти (Sigma) дозою 52 мг/кг у перерахунку на залишок саліцилової кислоти, четверта — розчин хлориду олова (чда, ГОСТ 36-88) у твіновій емульсії дозою, розрахованою в мольному перерахунку на внесок маси олова у складі комплексів, що вивчаються. П'ята — розчин амітриптиліну в твіновій емульсії дозою 20 мг/кг. Як референтний препарат було використано амітриптилін (ТОВ «Дослідний завод "ГНЦЛС"», Харків).

Ацетилсаліцилову кислоту та хлорид олова використовували для дослідження впливу функціональних дескрипторів на ступінь прояву фармакологічної активності.

Антидепресивну активність сполук оцінювали за зменшенням часу зависання у воді щодо показників інтактних тварин, яким вводили розчин, — контрольних значень. При спостереженні за тваринами визначали час іммобільності, який інтерпретувався як прояв відчаю. Антидепресивну дію ви-

значали протягом 3 хв через певні проміжки часу (1, 3, 5 та 24 год) після перорального введення відповідних експериментальних сполук.

Протисудомну дію комплексних сполук вивчали за антагонізмом із коразолом (Sigma), 1 % розчин якого вводили у хвостову вену тварин, з подальшою реєстрацією мінімальних ефективних доз коразолу (МЕД), що викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ) [11; 12]. Судомний агент вводили через певні проміжки часу (1, 3, 5 та 24 год) після перорального введення сполук, що вивчалися.

Експериментальні дослідження проводили відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [13], що підтверджено комісією з біоетики ОНУ імені І. І. Мечникова МОН України (протокол № 3 від 10 лютого 2015 р.).

Результати дослідження оброблені загальноприйнятими методами з обчислюванням середньої арифметичної величини та середнього відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення

Одержані дані свідчать про те, що у тесті відчаю пероральне введення сполук I та II достовірно збільшувало час активного плавання протягом 24 год (рис. 1).

Час іммобільності тварин, % від контролю

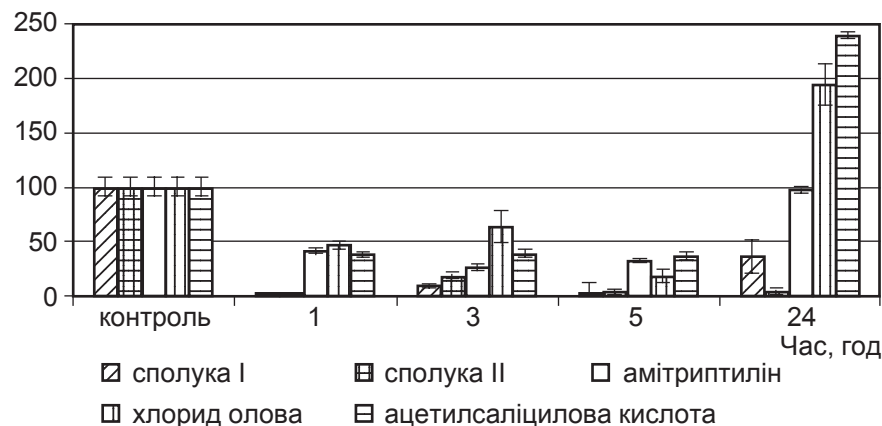


Рис. 1. Антидепресивна активність комплексів I і II після перорального введення за методом Порсолта



За 1 год після перорального введення комплексів I і II спостерігалася повна відсутність іммобільності мишей упродовж 3 хв вимірювання порівняно з контрольною групою. Протягом 5 год спостерігалась антидепресивна дія досліджуваних сполук, у середньому час іммобільності тварин зменшувався на 90 і 82 % відповідно. Імовірно, свій вклад у прояв антидепресивного ефекту вносить залишок саліцилової кислоти, що підтверджується фактом зниження часу іммобільності тварин у середньому на 60 % щодо контрольних значень протягом 5 год експерименту при пероральному введенні ацетилсаліцилової кислоти. Певний внесок у прояв антидепресивної дії досліджуваних сполук належить також центральному атому олова, що підтверджується наявністю антидепресивної дії у хлориду олова, який зменшує час іммобільності тварин на 37 і 82 % через 3 і 5 год експерименту відповідно.

Для комплексної сполуки I через 24 год після введення час прояву антидепресивної дії зменшується, але залишається на досить високому рівні — 34 % щодо контрольних значень. Антидепресивна активність комплексу II через

24 год після перорального введення достовірно перевищує дію комплексу I, але порівняно з контрольними показниками обидва комплекси надають досить потужної антидепресивної дії протягом 24 год, зменшуючи час іммобільності тварин на 96 % щодо контрольних значень. Порівняно з амітриптиліном, антидепресивна дія досліджуваних комплексів не поступається йому своєю ефективністю. Через 24 год експерименту антидепресивна дія амітриптиліну практично відсутня.

При дослідженні протисудомної активності комплексних сполук за антагонізмом з коразолом було встановлено, що протягом 48 год після перорального введення спостерігалась протисудомна дія за показниками клоніко-тонічних судом і тонічною екстензією (рис. 2).

Через 1 год після перорального введення ДКТС перевищує контрольні показники практично на 50 %: для комплексу I це становить 152 %, для комплексу II — 158 % щодо контрольних значень. Через 3 год ДКТС для комплексу I залишається на незмінному рівні, а для комплексу II зростає до 170 %. Надалі динаміка зміни протисудомної активності є однаковою

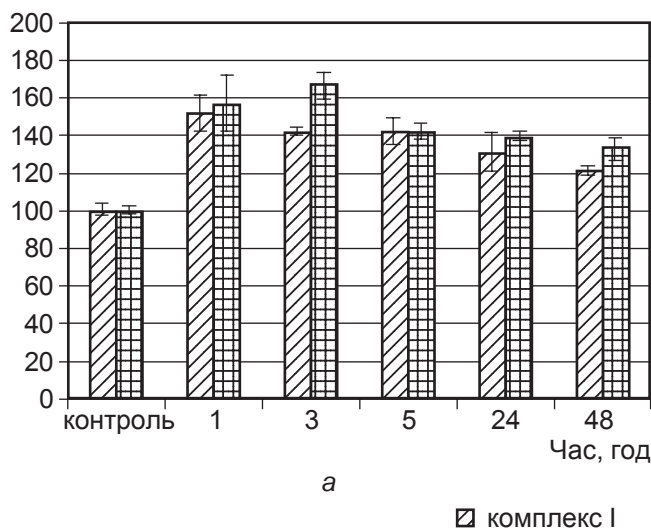
для обох комплексів: через 5 год ДКТС становить 142 %, через 48 год — 121 і 133 % відповідно. Зниження протисудомної дії пов'язане з процесами елімінації сполук з організму експериментальних тварин, але процес є повільним.

Аналогічна динаміка зміни протисудомної дії спостерігається при визначенні показників ДТЕ. Через 1 год цей показник становить 151 і 158 % відповідно для комплексу I та II. Через 3 год експерименту відбувається збільшення тонічної екстензії при використанні комплексу II до 190 % щодо контролю. Через 48 год значення ДТЕ відповідних комплексів сягає 112 і 135 % відповідно щодо контрольних значень. Імовірно, що введення атому бром до бензальдегіду комплексу II приводить до незначного збільшення його протисудомної дії.

Висновки

Результати вивчення фармакологічної активності нових комплексних сполук SnCl_4 з саліцилоїлгідрозонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду показали, що одержані сполуки виявляють достатньо високу антидепресивну та протисудомну активність протягом 24 год і протисудомну актив-

МЕД коразолу, % від контролю



МЕД коразолу, % від контролю

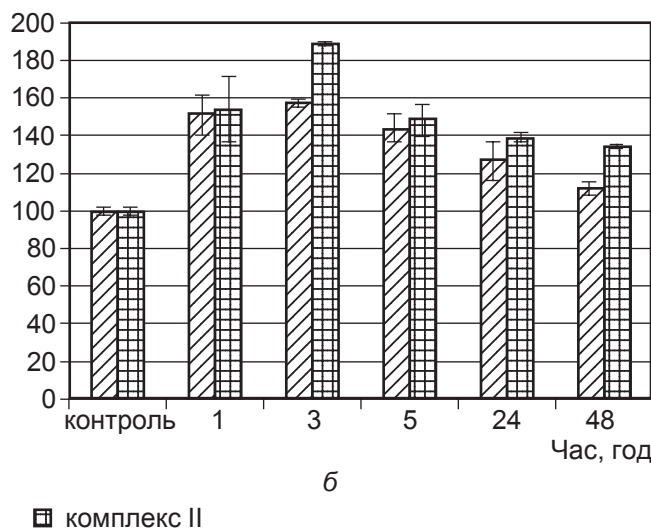


Рис. 2. Протисудомна активність комплексів I і II після перорального введення за антагонізмом із коразолом: а — ДКТС; б — ДТЕ



ність протягом 48 год експерименту. Вклад у прояв антидепресивної активності комплексів вносить присутність у їх структурі хлориду олова та залишку саліцилової кислоти. Антидепресивна дія комплексів I і II через 24 год перевищує дію амітриптиліну. Пролонгована дія нових сполук, імовірно, пов'язана з їх високою ліпофільністю, а введення бромиду до 4-го положення бензальдегіду комплексу II приводить до збільшення фармакологічного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 15. – С. 33–36.
2. Психотропная активность солей салициловой кислоты в условиях поведенческих тестов у крыс / Т. В. Яковчук, О. В. Катюшина, К. Р. Хусаинова [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета. – 2009. – Т. 22 (61), № 1. – С. 134–138.
3. Синтез и психотропная активность некоторых солей салицилморфолида / А. К. Брель, С. В. Лисина, Ю. Н. Соломатина, Д. Г. Ковалев // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 10. – С. 16–18.
4. Роль координационных соединений металлов в повышении биологической активности лекарственных средств / С. В. Костров, Л. П. Лазурина, О. В. Лосицкая [и др.] // Сборник материалов 5-го съезда общества биотехнологов России им. Ю. А. Овчинникова. – М., 2008. – С. 232–234.
5. Изучение биологической активности некоторых комплексных соединений металлов / С. В. Костров, Л. П. Лазурина, П. В. Калущий [и др.] // Врач-аспирант. – 2010. – № 3 (40). – С. 129–137.
6. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. С. Григорьева. – М.: Академкнига, 2000. – Т. 2: Микроэлементы в медицине. – 352 с.
7. Комплексы [тетрахлоро-(N-4-R-бензилиден-салицилоилгидразинато-N, O) олова (IV)], где R = OCH₃, Br, N(CH₃)₂ и их противовоспалительная активность / Н. В. Шматкова, И. И. Сейфуллина [и др.] // Вісник

ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18 (46), № 2. – С. 16–24.

8. Влияние изоникотиноилгидразону-2-гидрокси-бензальдегиду та його комплексів на ріст умовно-патогенних бактерій / Н. В. Шматкова, О. Ю. Зінченко, І. Й. Сейфуліна [та ін.] // Вісник ОНУ. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 67–73.

9. Коренюк И. И. Влияние салициловой кислоты и ее солей на электрическую активность нейронов виноградной улитки / И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, В. Ф. Шульгин // Нейрофизиология. – 2005. – Т. 37, № 2. – С. 142–150.

10. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet [et al.] // Europ. J. Pharmacol. – 1978. – Vol. 47. – P. 379–391.

11. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: метод. рекомендації / за ред. акад. М. Я. Головенко, проф. Л. О. Громова. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.

12. Bouclier M. Experimental models in pharmacology / M. Bouclier, D. Cavey, N. Kail // J. Pharmacol. Rev. – 1990. – Vol. 42. – P. 127–154.

13. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

REFERENCES

1. Nasonov Ye.L. Efficacy and tolerance of non-steroid anti-inflammatory drug. Nimesulid: new information. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2001; 9 (15): 33–36.
2. Yakovchuk T.V., Katyushina O.V., Khusainova K.R., Korenyuk I.I. The psychotropic activity of salts of salicylic acid in behavioral tests in rats. *Uch. zapiski Tavrich. nats. universiteta* 2009; 22 (61); 1: 134–138.
3. Brel' A.K., Lisina S.V., Solomatina Yu.N., Kovalyov D.G. Synthesis and psychotropic activity of certain salts salitsilmorfolid. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2013; 47 (10): 16–18.
4. Kostrov S.V., Lazurina L.P., Lositskaya O.V., Napchaeva D.A., Chudnovskiy A.P., Shehine M.T. The role of the metal coordination compounds in increasing the biological activity of drugs. *Sb. Materialov pyatogo s'ezda obshchestva biotekhnologov Rossii im. Yu.A. Ovchinnikova*. Moscow, 2008, 232–234 p.
5. Kostrov S.V., Lazurina L.P., Kaluckiy P.V., Basareva O.I., Napchaeva D.A., Bukreeva E.M., Lositskaya O.S. The study of the biological activity of some metal complexes. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal "Vrach-aspirant"* 2010; 3 (40): 129–137.

6. Grigoreva A.S. Optimization pharmacotherapeutic activity biometals upon complexation with NSAIDs. Moscow, Akademkniga 2000, Vol. 2: *Mikroelementy v meditsine* 2000, 352 p.

7. Shmatkova N.V., Seyfullina I.I., Aleksandrova A.I., Polishchuk A.V. Complexes [tetrahloro-(N-4-R-бензилиден-салицилоилгидразинато-N, O) of tin (IV)], where R = OCH₃, Br, N(CH₃)₂ and their anti-inflammatory activity. *Visnik ONU. Khimiya* 2013; 18 (46) (2): 16–24.

8. Shmatkova N.V., Zinchenko O.Yu., Seyfullina I.Y., Filipova T.O., Podust V.S. Effect of izonicotinoilgидразон-2-гидрокси-бензальдегиду and its complexes on the growth of opportunistic bacteria. *Visnik ONU* 2009; 14 (4): 67–73.

9. Korenyuk I.I., Khusainov D.R., Shul'gin V.F. Effect of salicylic acid and its salts on the electrical activity of snail neurons. *Neirofiziologiya* 2005; 37 (2): 142–150.

10. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Europ. J. Pharmacol.* 1978; 47: 379–391.

11. Golovenko M.Ya., Gromov L.O. (eds) Pre-clinical study of specific activity of potential antiepileptic drugs: metodichni rekomendatsii. Kyiv, DFC MOZ Ukrainy, 2003. 46 p.

12. Bouclier M., Cavey D., Kail N. Experimental models in pharmacology. *J. Pharmacol. Rev.* 1990; 42: 127–154.

13. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya medychnykh zasobiv* [Pre-clinical researches of medicines]. Kyiv. Avitsenna, 2001. 528 p.

Надійшла 27.03.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован



В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов¹, О. В. Продан¹, А. П. Левицкий

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ «ОНИЕВЫХ» ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина,

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 612.084:546.161

В. В. Лепский, В. Ю. Анисимов¹, О. В. Продан¹, А. П. Левицкий

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ «ОНИЕВЫХ» ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина,

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Показано по уровню эритроцитов, аланинаминотрансферазы, содержанию белка, малонового диальдегида, активности лизоцима, эластазы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс, находившихся на кариезогенном рационе, практически полное отсутствие токсических эффектов гексафторосиликатов в избранной дозировке (1,36 мг фтора/кг в день) и при аппликационном способе введения. Учитывая более высокую кариезпрофилактическую активность фторосиликатов, превосходящую аналогичную активность фтористого натрия на 35–36 %, можно полагать, что эти препараты займут достойное место в арсенале средств для профилактики кариеса зубов.

Ключевые слова: гексафторосиликаты, токсичность, крысы, сыворотка крови.

UDC 612.084:546.161

V. V. Lepskiy, V. Yu. Anisimov¹, O. V. Prodan¹, A. P. Levitskiy

EXPERIMENTAL EVALUATION OF "ONIUM" HEXAFLUOROSILICATES TOXICITY

State Establishment "The Institute of Stomatology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Odessa, Ukraine,

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Preparations containing fluorine are widely used to prevent main stomatological diseases. In recent years there have been developed new fluorosilicate prophylaxis for dental caries, including biologically active "onium" cations possessing different types of antibacterial activity.

The aim of this study was an experimental study in rats on a background of non-toxicity of cariogenic diet designed for use in the practice of dentistry oral gels.

Materials and methods. In the experiment there were used fluoride preparations belonging to the mucous-adhesive gels. It was used 56 Wistar white rats. Evaluated 35 days: gain of mass, maintenance in blood the level of red blood cells, protein, lysozyme activity, elastase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, and malondialdehyde level.

Conclusions. It was revealed almost complete absence of toxic effects in the chosen dosage fluorosilicate (1.36 mg fluorine/kg per day) and the applicator mode of administration. Taking into account the higher caries preventive activity of hexafluorosilicates, superior to similar activity of sodium fluoride by 35–36%, it can be assumed that these drugs will take a worthy place in the arsenal of measures for the prevention of dental caries.

Key words: hexafluorosilicates, toxicity, rat, blood serum.

Препараты, содержащие фтор, широко используются для профилактики основных стоматологических заболеваний [1]. В последние годы были предложены и интенсивно изучаются новые фторсодержащие препараты на основе гексафторосиликата аммония и гексафторосиликатов аминокислот, обеспечивающие снижение гиперчувствительности зубов, пролонгированную окклюзию тубул дентина, кислотоустойчивость эмали и дентина, повышающие кристалличность зубной эмали и сохраняющие естественный цвет зубов [2–4].

Целью данной работы было экспериментальное ис-

следование на крысах нетоксичности разработанных оральных гелей с гексафторосиликатами, катионы которых проявляют биологическую активность, для использования в практической стоматологии.

Материалы и методы исследования

В эксперименте использовались фторпрепараты, входящие в состав мукозoadгезивных гелей (МАГ), содержащих, кроме фторпрепарата, 4 % экстракт мяты на 50° спирте (10 %), бензоат натрия (2 %), карбоксиметилцеллюлозу (4 %), дистиллированную воду. В ораль-

ный гель входили следующие фторпрепараты: фторид натрия NaF, гексафторосиликат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$, гексафторосиликат хлоргексидина $(\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10})\text{SiF}_6$, гексафторосиликат полигексаметиленгуанидиния $(\text{C}_{21}\text{H}_{45}\text{N}_9)(\text{SiF}_6)_{1,5}$, гексафторосиликат цетилпиридиния $(\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N})_2\text{SiF}_6$, гексафторосиликат пиридоксина $(\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3)_2\text{SiF}_6$.

Для исследования безвредности фторсодержащих гелей использовали 56 белых крыс линии Вистар обоих полов, в возрасте 1,5 мес. и средней живой массы (150 ± 10) г. При этом у 49 крыс был кариезогенный рацион Стефана (КГР),



а 7 интактных животных, получавших стандартный рацион вивария, служили контролем. Как показатели безвредности рассматривали: прирост живой массы за 35 дней опыта, содержание эритроцитов в крови, уровень белка в сыворотке крови (метод Лоури [5]), активность лизоцима (бактериолитический метод [6]), содержание показателя перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) [7], активность протеолитического фермента эластазы — маркера воспаления [7], активность «печеночного» маркера — фермента аланинтрансаминазы (АЛТ) [8], активность щелочной фосфатазы (ЩФ) — маркера холестаза [9].

Крысы опытных групп получали ежедневные аппликации мукозаадгезивных гелей по 0,3 мл, которые наносили на зубы и десна ежедневно за 30 мин до еды в течение 35 дней. По истечении этого срока крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты влияния оральных гелей, содержащих фторпрепараты, на прирост живой массы животных за 35 дней, из которых видно, что КГР увеличивает прирост в 1,5 раза. Большинство фторпрепаратов прирост достоверно снижают, однако он все равно остается выше, чем у крыс, получавших стандартный рацион. Исключение составляет группа крыс, получавших аппликации геля, содержащего гексафторосиликат цетилпиридиния (группа 7). Такой неожиданный эффект, возможно, обусловлен присутствием катиона цетилпиридиния, обладающего антимикробными и детергентными свойствами. Тем не менее, для уточнения механизма увеличения прирос-

та живой массы под влиянием соединения цетилпиридиния необходимы дополнительные исследования.

В табл. 1 также представлены результаты содержания эритроцитов в крови крыс, получавших аппликации гексафторосиликатов. Почти во всех

случаях гексафторосиликаты не оказывают существенного влияния на уровень эритроцитов в крови, за исключением крыс 6-й и 7-й групп, у которых аппликации вызвали достоверное его увеличение.

В табл. 2 представлены результаты содержания общего

Таблица 1

Влияние гексафторосиликатов на прирост живой массы и уровень эритроцитов в крови крыс, находившихся на кариезогенном рационе

Группа	Прирост массы за 35 дней, г	Эритроциты, Т/л
1. Норма	47,3±5,2	4,24±0,15
2. КГР	73,6±7,8 p<0,05	4,43±0,08 p>0,05
3. КГР + NaF	60,0±5,7 p>0,05; p ₁ >0,05	4,39±0,08 p>0,05; p ₁ >0,05
4. КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	53,6±5,1 p>0,05; p ₁ <0,05	3,96±0,12 p>0,05; p ₁ <0,05
5. КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	52,2±5,5 p>0,05; p ₁ <0,05	4,42±0,36 p>0,05; p ₁ >0,05
6. КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	55,7±6,0 p>0,05; p ₁ >0,05	5,24±0,05 p<0,01; p ₁ <0,01
7. КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	112,9±10,8 p<0,03; p ₁ <0,05	5,14±0,18 p<0,05; p ₁ <0,05
8. КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	61,1±6,4 p>0,05; p ₁ >0,05	4,58±0,51 p>0,05; p ₁ >0,05

Примечание. В табл. 1–4: p — показатель достоверности отличий от группы 1; p₁ — показатель достоверности отличий от группы 2.

Таблица 2

Влияние гексафторосиликатов на содержание белка и активность лизоцима в сыворотке крови крыс, находившихся на кариезогенном рационе

Группа	Белок, мг/мл	Лизоцим, ед/кг
1. Норма	42,5±1,3	134,9±11,3
2. КГР	40,5±1,5 p>0,05	109,0±7,8 p>0,05
3. КГР + NaF	39,7±2,0 p>0,05; p ₁ >0,05	112,6±9,8 p>0,05; p ₁ >0,05
4. КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	39,7±2,5 p>0,05; p ₁ >0,05	127,3±11,7 p>0,05; p ₁ <0,05
5. КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	39,1±3,1 p>0,05; p ₁ >0,05	121,6±12,3 p>0,05; p ₁ >0,05
6. КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	41,4±1,9 p>0,05; p ₁ >0,05	122,3±12,8 p>0,05; p ₁ >0,05
7. КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	41,5±0,9 p>0,05; p ₁ >0,05	115,0±9,2 p>0,05; p ₁ >0,05
8. КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	38,3±1,8 p>0,05; p ₁ >0,05	109,4±12,1 p>0,05; p ₁ >0,05



Влияние гексафторосиликатов на уровень маркеров воспаления в сыворотке крови крыс, находившихся на кариесогенном рационе

Группа	МДА, ммоль/л	Эластаза, нкат/л
1. Норма	0,19±0,01	160,4±8,0
2. КГР	0,24±0,02 p<0,05	218,8±19,7 p<0,05
3. КГР + NaF	0,23±0,01 p<0,05; p ₁ >0,05	178,9±12,9 p>0,05; p ₁ >0,05
4. КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	0,27±0,02 p<0,01; p ₁ >0,05	156,9±9,6 p>0,05; p ₁ <0,05
5. КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	0,22±0,01 p>0,05; p ₁ >0,05	174,8±13,3 p>0,05; p ₁ >0,05
6. КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	0,23±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05	158,1±12,5 p>0,05; p ₁ <0,05
7. КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	0,23±0,08 p>0,05; p ₁ >0,05	193,5±13,1 p<0,05; p ₁ >0,05
8. КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	0,21±0,01 p>0,05; p ₁ >0,05	163,1±17,1 p>0,05; p ₁ <0,05

Таблица 4

Влияние гексафторосиликатов на уровень аланинтрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс, находившихся на кариесогенном рационе

Группа	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л
1. Норма	0,42±0,04	5,13±0,78
2. КГР	0,59±0,05 p<0,05	3,69±0,40 p>0,05
3. КГР + NaF	0,36±0,03 p>0,05; p ₁ <0,01	5,53±0,70 p>0,05; p ₁ <0,05
4. КГР + (NH ₄) ₂ SiF ₆	0,44±0,04 p>0,05; p ₁ <0,05	5,31±0,42 p>0,05; p ₁ <0,05
5. КГР + (C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₁₀)SiF ₆	0,48±0,04 p>0,05; p ₁ >0,05	11,62±2,15 p<0,05; p ₁ <0,01
6. КГР + (C ₂₁ H ₄₅ N ₉)(SiF ₆) _{1,5}	0,53±0,07 p>0,05; p ₁ >0,05	6,06±1,03 p>0,05; p ₁ <0,05
7. КГР + (C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	0,50±0,04 p>0,05; p ₁ >0,05	6,63±0,69 p>0,05; p ₁ <0,05
8. КГР + (C ₈ H ₁₂ NO ₃) ₂ SiF ₆	0,55±0,09 p>0,05; p ₁ >0,05	6,84±1,49 p>0,05; p ₁ <0,05

белка и активности лизоцима в сыворотке крови крыс. Как видно, оба показателя не отличаются достоверно от показателей контроля, что может свидетельствовать о безвредности использованных нами фторпрепаратов в указанной дозировке и при аппликационном способе применения.

В табл. 3 представлены результаты определения в сыворотке крови крыс уровня биохимических маркеров воспаления — содержание МДА и активность эластазы. Из этих данных видно, что КГР вызывает достоверное увеличение уровня обоих показателей, что, в свою очередь, может указывать на способность высокосахарозной диеты вызывать системное воспаление, в патогенезе которого решающую роль играет дисбиоз [10]. Аппликации гелей, содержащих фторпрепараты, оказывают защитный эффект, достоверно снижая в большинстве случаев активность эластазы.

В табл. 4 представлены результаты определения «печеночного» маркера (АЛТ), повышение уровня которого свидетельствует о возможном развитии воспалительно-дистрофических процессов в гепатобилиарной системе. У крыс, получавших фторпрепараты, активность АЛТ снижается.

Что же касается активности ЩФ, то ее уровень в сыворотке крови крыс почти не изменяется, за исключением животных 5-й группы, у которых он увеличивается вдвое, возможно, за счет эффекта хлоргексидина.

Выводы

Проведенные исследования показали практически полное отсутствие токсических эффектов гексафторосиликатов в избранной дозировке (1,36 мг фтора/кг в день) и при аппликационном способе введения.

Учитывая более высокую кариеспрофилактическую ак-

тивность гексафторосиликатов, превосходящую аналогичную активность фторида натрия на 35–36 %, можно полагать, что эти препараты займут достойное место в арсенале средств для профилактики кариеса зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение фторидов в стоматологии (медицинские и организационные аспекты) / Л. Ю. Лошакова,

В. М. Ивойлов, Г. Ф. Киселев [и др.]. — Кемерово : КемГМА, 2007. — 179 с.

2. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // Dent. Mater. — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 192–198.

3. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // Am. J. Dent. — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 31–34.



4. Барсилян Н. А. Обтурирующее влияние гексафторосиликатов некоторых аминокислот на дентинные каналцы (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.00.12 «Стоматология» / Н. А. Барсилян. – Ереван, 2013. – 22 с.

5. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

6. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.

7. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

8. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

9. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К. : ГФЦ, 2005. – 50 с.

10. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К. : ГФЦ МЗУ, 2007. – 26 с.

REFERENCES

1. Loshakova L.Yu., Ivoylov V.M., Kiselev G.F., Chernov S.V., Pylkov A. I., Kuprina I.V., Troitskaya T.S. *Primenenie ftoridov v stomatologii (meditsinskije i organizatsionnye aspekty)* [The use of fluorides in dentistry (medical and organizational aspects)]. Kemerovo, KemGMA, 2007. 179 p.

2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dental materials* 2008; 24 (2): 192-198.

3. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries. *American journal of dentistry* 2012; 25 (1): 31-34.

4. Barsikyan N.A. *Obturiruyushcheye vliyaniye geksafторосиликатов nekotorykh aminokislot na dentinnye kanal'tsy (eksperimental'noye issledovaniye)* [Hexafluorosilicate occlusive effect of some amino acids on the dentinal tubules (experimental study)]. Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. Erevan, 2013. 22 p.

5. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent. *The Journal of biological chemistry*. 1951; 193: 265-275.

6. Levitskiy A. P. *Lizotsim vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT; 2005. 74 p.

7. Levits'kiy A.P., Den'ga O.V., Makarenko O.A., Demyanenko S.A., Ros-sakhanova L.N., Knava O.E. *Biokhimi-cheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti* [Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity]. Odessa, KP "Odes'ka mis'ka drukarnya", 2010. 16 p.

8. Goryachkovskiy A.M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [Clinical chemistry in laboratory diagnosis]. Odessa, Ekologiya, 2005. 616 p.

9. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Den'ga O.V. *Ekspериментальnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza* [Experimental methods for the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFC; 2005. 50 p.

10. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007, 26 p.

Поступила 21.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Я. В. Рожковский

УДК 615.451.3+615.032

М. І. Федоровська

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОСЬЙОНІВ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

УДК 615.451.3+615.032

М. И. Федоровская

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОСЬОНОВ КАК ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

Лосьоны — перспективная лекарственная форма (ЛФ), которая широко используется в дерматологии и косметологии. Ныне не существует единой трактовки лосьонов как ЛФ, поэтому в статье представлены данные Государственной Украинской, Европейской, Британской и Японской Фармакопей и других нормативных документов относительно определения и характеристики лекарственных и косметических лосьонов. Дополнительно в материалах изображена классификация ЛФ по различным классификационным характеристикам. Описаны особенности состава вспомогательных, активнoдействующих и лекарственных веществ косметических и лекарственных лосьонов, предназначенных для профилактики и терапии дерматологических заболеваний.

Ключевые слова: лосьоны, лекарственная форма, лекарственные косметические средства.

UDC 615.451.3+615.032

М. I. Fedorovska

CHARACTERISTICS OF LOTIONS AS DOSAGE FORM

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Lotions are the most spread liquid cosmetics, which perform a variety of cosmetic functions — cleansing, moisturizing, bleaching, regenerating etc. In medicine lotions found themselves as promising drugs that exhibit anti-inflammatory, astringent, regenerating, anti-microbial, anti-seborrhean etc.



At present there is no single lotions definition as dosage form, so it is important to summarize the data of different official sources about these drugs.

The purpose of the study. Systematization of Ukrainian and other countries' normative documents about lotions as dosage form.

The article presents the data of the national normative documents of Ukrainian, European, British and Japanese Pharmacopoeias concerning with determination and characteristics of medical and cosmetic lotions. Additionally, in the materials it is presented lotions classification according with various classification characteristics. It is described the peculiarities of auxiliary, active and medical substances composition of cosmetic lotions with cleaning, bleaching, protective and other actions and medicinal lotions intended for the prevention and treatment of dermatological diseases.

Conclusion. Lotions according with the definitions of Ukraine and other countries regulatory documents are liquid cosmetic and medical dosage form for cutaneous application, which is released in the form of water-alcohol solution, suspension or emulsion with varied content of auxiliary, active and medical substances which determine their properties and purpose.

Key words: lotions, dosage form, medical cosmetics.

Лосьйони (*фр.* lotion, від *лат.* lotio — миття, омивання) здавна застосовувались як косметичні рідини для промивання й очищення шкіри. Сьогодні лосьйони — найбільш поширені рідкі косметичні засоби, що виконують різноманітні косметичні функції. Найчастіше типові лосьйони є гігієнічними косметичними засобами очищувальної дії; додатково вони також виявляють тонізуючу дію, можуть мати дезодоруючий, відбілювальний, світлозахисний ефекти [1; 9; 11]. У медицині лосьйони проявили себе як перспективна лікарська форма (ЛФ) у терапії різних дерматологічних захворювань. Лікарські косметичні лосьйони поряд з очищувальними і тонізуючими властивостями виявляють специфічно спрямовану фармакологічну дію: проти-запальну, в'язучу, ранозагоювальну, регенеруючу, бактерицидну, протигрибкову, протисвербіжну, антисеборейну, венотонізуючу тощо [6; 7; 10]. Нині не існує єдиного трактування лосьйонів як ЛФ, тому актуальним є аналіз й узагальнення даних нормативної документації України та інших країн світу щодо характеристики лікарських і косметичних засобів у вказаній ЛФ.

Мета роботи — систематизація даних нормативних документів України та інших країн світу щодо визначення лосьйонів як ЛФ, їх класифікації, особливостей складу та застосування; проведення маркетингового аналізу лікарських препаратів на вітчизняному фар-

мацевтичному ринку, що відпускаються у формі лосьйонів.

Визначення лосьйонів як косметичної та лікарської форми

Важливо відмітити, що не існує єдиного визначення лосьйонів як ЛФ. У Державній Фармакопеї України (доп. 2, с. 330) у загальній статті про лікарські форми «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування» згадується термін «лосьйони», а саме: «рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані, наприклад, як шампуні; піни на шкірі; до цих ЛФ належать також розчини, емульсії, суспензії або лосьйони» [4].

Відповідно до наказу МОЗ України № 235 від 26.06.2002 р. «Про затвердження Класифікатора лікарських форм», лосьйони — рідка лікарська форма, яка є спиртово-водним прозорим або злегка опалесцентним розчином лікарських речовин. До складу лосьйонів додаються ароматизатори, барвники та інші допоміжні речовини. Лосьйони призначені для зовнішнього застосування (для нанесення на шкіру: для її очищення, дезінфекції, знищення запаху поту тощо); існує також лосьйон очний [8].

Згідно з ДСТУ 2472:2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять», косметичний лосьйон — це косметичний засіб для догляду за шкірою, волоссям і нігтями у вигляді водно-спиртового або спирто-водного розчину із вмістом екстрактів

рослин та інших корисних добавок, запашника та барвника (або без них). Лосьйон з об'ємною часткою етилового спирту не більше ніж 5 % називають безспиртовим [3]. Згідно з ДСТУ 4093:2002 «Лосьйони та тоніки косметичні», лосьйон косметичний — це водно-спиртовий, спирто-водний розчин або рідка емульсія (суспензія) біологічно активних речовин і корисних добавок, запашника та барвника (або без нього для лосьйонів косметичних на емульсійній основі); засіб для догляду за шкірою, волоссям, нігтями та ароматизації [2].

У Британській Фармакопеї 2009 лосьйони внесені до загальної монографії «Рідини для зовнішнього застосування Британської фармакопеї» (“Liquids for Cutaneous Application of the British Pharmacopoeia”) і визначаються як рідини для нашкодженої шкіри без втирання. Також монографія характеризує «порошки для лосьйонів» як препарати, що складаються з твердих, сипучих, сухих частинок, які містять одну або більше активних речовин, з наповнювачами або без них, призначені для відновлення за допомогою відповідного розчинника безпосередньо перед нашкодженою шкірою. Вони можуть містити барвники з дозволу компетентних органів. Порошки для лосьйонів використовуються як однодозові або багатодозові препарати [12]. У Японській Фармакопеї в розділі «Загаль-



ні правила для приготування» лосьйони — це препарати для зовнішнього застосування, призначені для нанесення на шкіру без втирання, які, як правило, виготовляються шляхом розчинення лікарських субстанцій у водному носії чи їх гомогенного емульгування або диспергування [14]. У Європейській Фармакопеї представлена монографія на очні лосьйони (eye lotions), яка визначає дану ЛФ як стерильні водні розчини, призначені для полоскання чи промивання очей або для просочення очних пов'язок. Очні лосьйони можуть містити наповнювачі, наприклад, для регулювання ізотонічності, в'язкості препарату або для коригування чи регулювання рН [13].

Таким чином, згідно з даними нормативних документів, лосьйони належать як до косметичної, так і до лікарської форми для зовнішнього застосування у вигляді водного чи водно-спиртового розчину або гетерогенної системи (суспензії, емульсії) із вмістом активнодіючих і/або лікарських речовин.

Класифікація лосьйонів

Лосьйони поділяють за різними класифікаційними ознаками [5; 9]:

За місцем застосування:

- 1) для догляду за шкірою обличчя (нормальною, сухою, жирною, змішаною, проблемною);
- 2) для догляду за шкірою рук;
- 3) для догляду за ногами;
- 4) для догляду за тілом;
- 5) для догляду за волоссям і волосистою частиною шкіри голови.

Залежно від віку користувача (пацієнта):

- 1) для дітей;
- 2) для підлітків;
- 3) для осіб молодого та середнього віку;
- 4) для осіб старшого віку.

За типом дисперсних систем:

- 1) справжні розчини: спиртові лосьйони, безалкогольні тоніки;

2) колоїдні розчини: лосьйони, що містять розчин таніну, мила медичного, іхтіолу;

3) суспензії: лосьйони-бюванки з цинку оксидом, тальком, сіркою та ін.;

4) емульсії: лосьйони, що містять незначну кількість гідрофобних рідин, які виконують функцію емоментів, солюбілізаторів, УФ-фільтрів, живильних речовин;

5) комбіновані системи.

За призначенням:

1. Косметичні лосьйони:

а) лосьйони косметичні декоративного призначення, наприклад лосьйон для укладання волосся;

б) лосьйони косметичні гігієнічного призначення: очищувальні, відбілювальні, дезодоруючі, живильні, сонцезахисні;

в) лосьйони лікувально-косметичні (космецевтики): лосьйони після гоління; антицелюлітні, антисеборейні, антиакне, для відновлення росту волосся тощо. Характеристика косметичних лосьйонів з урахуванням їх класифікації подана в табл. 1 [3].

2. Лікарські косметичні засоби у формі лосьйонів, які призначені для лікування і профілактики захворювань шкіри та її додатків: себореї, акне, розацеа, псоріазу, різних дерматитів, вітиліго, грибкових уражень шкіри, алопеції, педикульозу тощо.

Для використання у медичній практиці дозволяються ті зарубіжні та вітчизняні лікарські косметичні засоби, які внесені до Державного реєстру лікарських засобів. Виробництво і реалізація даного виду продукції здійснюється за умов наявності ліцензії та реєстраційного посвідчення на препарат [9].

Допоміжні, активнодіючі та лікарські речовини у складі косметичних і лікарських лосьйонів

Лосьйони як ЛФ з рідким дисперсним середовищем містять суміш рідин, які утворюють дис-

персне середовище системи і частково визначають властивості та призначення косметичного засобу, а саме: вода, етанол, гліцерин, сорбітол, пропіленгліколь, хлороформ, діетиловий ефір, мінеральні масла.

Етиловий спирт у рецептурі лосьйонів є важливим компонентом, що забезпечує: тонізуючу (охолоджувальну) дію на шкіру завдяки швидкому випаровуванню; помірно знежирення за рахунок розчинення жирових забруднень шкіри; легку в'язучу, антисептичну і дезодоруючу дію. Згідно з ДСТУ 4093:2002 «Лосьйони та тоніки косметичні», дану групу препаратів залежно від об'ємної концентрації етилового спирту поділяють на лосьйони косметичні (20,1–80 %), лосьйони-тоніки (8,1–20 %) й тоніки (0–8 %) [2]. Високий вміст етанолу зумовлює зневоднення й знежирення епідермісу, тому концентрація спирту є визначальною ознакою, що поділяє лосьйони залежно від типу шкіри обличчя: для сухої шкіри — тоніки; для нормальної шкіри — лосьйони-тоніки, для жирної — лосьйони косметичні (20–30 % етанолу), для вугруватої — лосьйони косметичні (30–80 % етанолу), що наносяться точково в місцях патологічного процесу.

Багатоатомні спирти — гліцерин, сорбітол, етиленгліколь, пропіленгліколь — в'язкі гідрофільні рідини, що мають сильні гігроскопічні властивості. У лосьйонах виконують функцію зволожувачів і емоментів, а також є стабілізаторами гетерогенних систем за рахунок солюбілізуювальної дії та високої в'язкості. Хлороформ, діетиловий ефір — леткі пахучі рідини, які використовують у лосьйонах для жирної шкіри з метою розчинення та видалення шкірного сала. Речовини застосовують у невеликих концентраціях, переважно в косметичних засобах, виготовлених



Характеристика косметичних лосьйонів

Назва лосьйону	Класифікаційна характеристика	Визначення згідно з ДСТУ 2472:2006
Лосьйон дитячий	<i>Залежно від віку користувача — лосьйон для дітей</i>	Безспиртовий косметичний лосьйон із вмістом корисних добавок пом'якшувальної та протизапальної дії для шкіри дітей
Лосьйон для знімання макіяжу навколо очей	<i>За місцем застосування: для догляду за шкірою обличчя; за призначенням: гігієнічний очищувальний</i>	Косметичний лосьйон із вмістом пом'якшувальних і зволожувальних добавок для знімання макіяжу з чутливої шкіри навколо очей
Лосьйон для ніг	<i>За місцем застосування: для догляду за ногами; за призначенням: гігієнічний очищувальний і дезодоруючий</i>	Косметичний лосьйон для очищування шкіри ніг та усування неприємного запаху
Противугровий лосьйон	<i>За місцем застосування: для догляду за жирною шкірою обличчя; за призначенням: космецевтик</i>	Косметичний лосьйон для догляду за жирною шкірою обличчя, схильною до появи вугрового висипання
Лосьйон-тонік	<i>За призначенням: гігієнічний очищувальний, живильний або космецевтик; за типом дисперсних систем: розчин, емульсія, суспензія або комбінована система</i>	Косметичний лосьйон із вмістом біологічно активних речовин, корисних добавок, запашки та барвника (або без нього) для очищування і регулювання тонуусу шкіри та нормалізування кислотно-лужного балансу. Виготовляють у вигляді спирто-водного розчину або рідинної емульсії (суспензії)
Очищувальний лосьйон	<i>За місцем застосування: для догляду за шкірою обличчя; за призначенням: гігієнічний очищувальний лосьйон</i>	Косметичний лосьйон для гігієнічного догляду, очищування шкіри і пор від забруднення, знімання макіяжу та надлишку шкірного жиру
Сонцезахисний лосьйон	<i>За місцем застосування: для догляду за шкірою обличчя та тіла; за призначенням: гігієнічний сонцезахисний</i>	Косметичний лосьйон із вмістом ультрафіолетових фільтрів для захисту шкіри від несприятливої дії сонячних променів. За складом може бути водний або водно-спиртовий (масова частка етанолу не більше ніж 10 %)
Лосьйон для укладання волосся	<i>За місцем застосування: для догляду за волоссям; за призначенням: декоративний</i>	Косметичний лосьйон для укладання волосся у зачіску, надавання їй об'єму та міцності
Лосьйон проти лупи	<i>За місцем застосування: для догляду за волоссям; за призначенням: космецевтик</i>	Косметичний лосьйон із вмістом протигрибкових, кератолітичних речовин або їх суміші для усування лупи
Лосьйон-укріплювач волосся	<i>За місцем застосування: для догляду за волоссям; за призначенням: космецевтик</i>	Косметичний лосьйон для укріплювання волосся та запобігання його випаданню
Лосьйон після гоління	<i>За місцем застосування: для догляду за шкірою обличчя; за призначенням: космецевтик</i>	Косметичний лосьйон для догляду за свіжовиголоженою шкірою, запобігає подразнюванню та прискорює регенерування шкіри на основі водно-спиртового розчину та інших корисних добавок

екстемпорально. Мінеральні масла (вазелинове, парфумерне) виконують роль солюбілізаторів, у присутності яких досягається розчинність діючих речовин у низькоконцентрованому спирті (у лосьйонах для сухої шкіри).

У рецептуру лосьйонів інколи вводять поверхнево-активні речовини (ПАР) в концентра-

ції до 2 %, які сприяють підвищенню розчинності (солюбілізації) біологічно активних компонентів і дозволяють знизити вміст етанолу. Як солюбілізатори застосовують препарат Ретинокс-80 (суміш поліетильованих ефірів кислот рицинової олії), ПЕГ-40 (гідрогенізована рицинова олія), ПП-40 (суміш поліетильованих

ефірів пентолу) та ін. У складі безспиртових лосьйонів-тоніків ПАР додатково забезпечують й очищувальний ефект.

Характеристика діючих речовин косметичних і лікарських лосьйонів

Очищувальні косметичні лосьйони для догляду за шкі-



рою обличчя містять низку активних компонентів, що є спільними для застосування при різних типах шкіри. До них належать слабкі органічні кислоти, які виконують різні функції: відновлюють природний показник рН шкіри (борна, бензойна, лимонна, оцтова, саліцилова, молочна та ін.), виявляють антисептичні (борна, бензойна) і кератолітичні та відбілювальні властивості (саліцилова, молочна, лимонна, оцтова). Кислоти використовують у низьких концентраціях, оскільки при їх тривалому застосуванні можлива пересушувальна дія. Як антисептичні або бактерицидні компоненти використовують натрію тетраборат, бензалконію хлорид, триклозан та ін. У невеликих концентраціях вводять алюмокалієві галуни, купруму сульфат, алюмінію субнітрат, танін, що виявляють в'язучу та протизапальну дію [5; 6].

Активними інгредієнтами косметичних лосьйонів є різноманітні рідини: соки (огірковий, лимонний, алое, каланхое), що проявляють відбілювальну, регенерувальну, тонізуючу, протизапальну дію; ароматні води (троянди, м'яти, анісу) — антисептична, дезодоруюча дія; настойки (нагідок, шавлії, бензойної смоли, толуанського та перуанського бальзамів та ін.) — антисептична, протизапальна, регенеруюча дія; ефірні олії (ромашки, лаванди, м'яти, шавлії, чайного дерева та ін.) — антисептична, тонізуюча, протизапальна, дезодоруюча дія.

Асортимент активних речовин лосьйонів для жирної шкіри більш широкий. До них належать: ментол, тимол, камфора — виявляють тонізуючу, в'язучу, протизапальну, протисверб'яжну дію; резорцин, сірка — сильні кератолітики, що сприяють кращому очищенню шкіри; цинку оксид, тальк, біла глина — мають адсорбуючу, підсушувальну та протизапальну дію.

Рецептура *відбілювальних (депігментуючих) лосьйонів* не є чисельною і представлена розчинами спирто-водно-гліцеринових сумішей з пероксидом водню, здатним денатурувати структуру кератину і забезпечувати відбілювальний ефект. Кислоти саліцилова та молочна як кератолітики сприяють процесу злуцнення рогового шару і депігментації шкіри. Кислоти оцтова і лимонна, лимонний сік, натрію карбонат проявляють депігментуючий ефект через легку кератолітичну дію. Також можуть використовуватися протеолітичні ферменти — пепсин і трипсин, ефірні олії цитрусових, хвойних тощо.

Спеціальні *дезодоруючі лосьйони* використовуються для догляду за ступнями ніг при надмірній їх пітливості. До їх складу вносять розчин формальдегіду (формалін), гексаметилентетрамін, кислоти саліцилову та молочну, алюмокалієві галуни, цинку оксид і тальк, ефірні олії м'яти й евкаліпту.

Живильні чи регенеруючі лосьйони містять дерматотропні БАР, які забезпечують епітелізуючу дію, сприяють нормалізації функціонування клітин, запобігають процесу передчасного старіння шкіри. Широкого застосування набули такі речовини, як алантоїн, азулен, пантенол, гліциризинова кислота, вітаміни А, Е і групи В та ін. Ефективно використовуються витяжки з лікарської рослинної сировини, що містять амінокислоти, вітаміни, мікроелементи, ферменти, флавоноїди, ефірні олії та ін.

Лосьйони після гоління використовують з метою усунення негативних явищ на шкірі, спричинених процедурою гоління. Рецептатура лосьйонів після гоління налічує різноманітні активні діючі компоненти. Етанол у концентрації 30–60 % виявляє помірну в'язучу, тонізуючу, антисептичну дію. Для посилення охолоджуючого

ефекту використовують камфору і ментол; для дезінфекції ушкодженої шкіри — бензалконію хлорид, бензоїпероксид; в'язучі речовини (алюмокалієві галуни, гідролізований хлорид алюмінію, танін, екстракт ліщини) надають проти-запальної, ранозагоювальної дії; слабкі кислоти (лимонна, оцтова, борна) відновлюють рН шкіри, яке набуває лужного значення після застосування засобів для гоління; для зниження подразнення шкіри іноді застосовують анестетики — анестезин, бензокаїн, аметокаїн; регенеруючі речовини (алантоїн, азулен, пантенол) та ефірні олії є обов'язковими компонентами таких лосьйонів.

Лікувально-косметичні лосьйони (антиакне, антицелюлітні, стимулятори росту волосся тощо) реалізуються як косметична продукція, хоча містять у певних концентраціях лікарські речовини і здатні впливати на фізіологічні функції організму та виявляти лікувальні властивості.

Лікарські косметичні лосьйони належать до лікарських препаратів, до їх складу, крім вищезгаданих активних субстанцій, можуть входити сильні діючі лікарські засоби: сульфаміламіди (стрептоцид, сульфадиметоксин та ін.), анестетики (анестезин, новокаїн), антибіотики (левоміцетин, еритроміцин, клотримазол), антигістамінні (димедрол), кортикостероїди та інші гормони, судинорозширювальні засоби (міноксидил). На фармацевтичному ринку України реалізуються лікарські засоби у формі лосьйонів (табл. 2), що показані при псоріазі, різних видах дерматозів, акне, алопеції, грибкових захворюваннях шкіри.

Висновки

1. Відповідно до аналізу даних нормативних документів України та інших країн, лосьйони належать до рідкої ЛФ для дерматологічного застосування, що відпускається у вигляді



Лікарські засоби у формі лосьйонів на фармацевтичному ринку України

Назва лікарського засобу	Склад	Фармакологічна дія і показання до застосування
Дипросалік (Шерінг-Плау, Франція/США)	Лосьйон по 30 мл у флаконах № 1; 1 г лосьйону містить 0,5 мг бета-метазону дипропіонату та 20 мг саліцилової кислоти	Зменшення запальних проявів псоріазу, себореїного дерматиту волосистої частини голови, псоріатичних уражень іншої локалізації, а також дерматозів, чутливих до терапії кортикостероїдами
Белосалік лосьйон (Белупо, ліки та косметика д. д., Хорватія)	Розчин нашкірний по 50 мл у пляшечках № 1; 1 г лосьйону містить 0,5 мг бетаметазону (у формі дипропіонату) та 20 мг саліцилової кислоти	Зменшення запальних проявів псоріазу, себореїного дерматиту волосистої частини голови, псоріатичних уражень іншої локалізації, а також інших дерматозів, чутливих до терапії кортикостероїдами
Елоком (Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія)	Лосьйон 0,1 % по 20 мл або по 30 мл у флаконах-крапельницях № 1; 1 мл лосьйону містить 1 мг мометазону фуруату	Послаблення та ліквідація симптомів запалення та свербіж у захворюваннях шкіри, що піддаються терапії кортикостероїдами, у тому числі псоріазу й атопічного дерматиту
Кандід (Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД, Індія)	Лосьйон для зовнішнього застосування по 100 мл № 1, 1 мл лосьйону містить 0,01 г клотримазолу	Грибкові захворювання шкіри, мікози шкірних складок, ступнів, оніхомікози; висівкоподібний лишай, еритразма, поверхневий кандидоз, спричинені дерматофітами, дріжджовими, пліснявими та іншими грибами
Угресол (Фармасайнс Інк., Канада)	Лосьйон для зовнішнього застосування 10 % по 30 мл у флаконах № 1; 1 мл лосьйону містить 0,1 г бензоїлу пероксиду	Антимікробна дія. Місцеве лікування та профілактика вугрових висипань (<i>Acne vulgaris</i>) у підлітків і дорослих
Пілфуд босналек (Босналек д. д., Боснія і Герцеговина)	Лосьйон 2 або 5 % по 60 мл у флаконах № 1; 1 мл містить 20 або 50 мг міноксидилу	Посилює циркуляцію крові у шкірі голови, стимулює поділ кератиноцитів, відновлює ріст волосся. Застосовують при різних видах алопеції (андрогенетичній, гніздовій, симптоматичній)
Фітовал лосьйон проти випадіння волосся (КРКА д. д., Ново место, Словенія)	Лосьйон по 40 мл у флаконах № 2; 100 г містять 1,0 г ескуліну, 0,5 г ксиминової кислоти, 0,2 г лауринової кислоти	Комплексна дія полягає у стимуляції кровообігу в шкірі голови, зменшенні секреції сальних залоз; зниженні активності дигідротестостерону. Застосовують при різних видах алопеції

ді водно-спиртових розчинів, суспензій або емульсій з різноманітним вмістом допоміжних, активуючих і лікарських речовин, які визначають їх властивості й призначення.

2. На вітчизняному фармацевтичному ринку широко реалізуються у формі лосьйонів косметичні засоби, що належать до гігієнічної косметичної продукції, та лікарські препарати, показані для профілактики й лікування низки дерматологічних захворювань (акне, себорея, алопеція, псоріаз тощо).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ващенко К. Ф. Опрацювання складу, технології та дослідження лосьйону для сухої шкіри / К. Ф. Ващенко, С. В. Вольбін, О. В. Ростопора // Актуальні питання фармацев-

тичної та медичної науки і практики. – 2004. – Вип. XII, т. I. – С. 257–260.

2. Державний стандарт України 4093:2002 «Лосьйони та тоніки косметичні». – К. : Держстандарт України, 2002.

3. Державний стандарт України 2472:2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять». – К. : Держстандарт України, 2006.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

5. Матюшина Г. П. Лечебно-косметические лосьоны как лекарственная форма / Г. П. Матюшина, М. Ю. Тимофеева, И. И. Краснюк // Фармация. – 2002. – № 6. – С. 41–44.

6. Матюшина Г. П. Лосьоны в лечебной косметике / Г. П. Матюшина,

М. Ю. Тимофеева // Медицинский бизнес. – 2001. – № 6. – С. 15–15.

7. Монахов С. А. Лосьон зинерит в терапии акне / С. А. Монахов // Фарматека. – 2007. – № 10. – С. 52–57.

8. Про затвердження Класифікатора лікарських форм : Наказ МОЗ України № 235 від 26.06.2002 р. – К., 2002.

9. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т. Г. Калинин, Є. В. Бокшан, С. Б. Білоус [та ін.]. – К. : Медицина, 2008. – 184 с.

10. Опыт использования увлажняющего лосьона, специально разработанного для атопичной кожи / Е. Г. Бирюкова, С. А. Ефимова, Е. Ю. Варфоломеева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 167–171.

11. Чуб Е. В. Разработка состава, технологии и исследование депигментирующего тоника / Е. В. Чуб, О. Г. Башура, И. И. Баранова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 147–149.



12. *British Pharmacopoeia*. – London : The Stationary Office, 2009. – Vol. III. – 750 p.

13. *European Pharmacopoeia*. – 6th edition. – Strasburg, 2007. – Vol. 1. – 1084 p. ; Vol. 2. – 2176 p.

14. *Japanese Pharmacopoeia*. – 15th edition. – 2006. – 1788 p.

REFERENCES

1. Vashchenko K.F., Volbin S.V., Rostopora O.V. Working out of composition, technology and research of the lotion for dry skin. *Aktualni pytanja farmaceutychnoi ta medychnoi nauky i praktyky* 2004; 12 (1): 257-260.

2. *Derzhavnyi standart Ukrainy 4093:2002 "Losiony i toniky kosmetychni"* [State Standard of Ukraine 4093:2002 "Cosmetic lotions and tonics"]. Kyiv, Derzhstandart Ukrainy, 2002.

3. *Derzhavnyi standart Ukrainy 2472:2006 "Produktsiya parfumerno-kosmetychna. Terminy ta vyznachenia"* [State Standard of Ukraine 2472:2006

"Perfume and cosmetic products. Terms and definitions"]. Kyiv, Derzhstandart Ukrainy, 2006.

4. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. Derzhavne pidpryyemstvo "Naukovyy ekspertny farmakopeyny tsentr", 1-e vyd., dopovnenia 2, Kharkiv: RIREH, 2008. 620 p.

5. Matiushyna H.P., Timofieieva M.Yu., Krasniuk I.I. Health and cosmetic lotions as dosage forms. *Farmatsiya* 2002; 6: 41-44.

6. Matiushyna H.P., Timofieieva M.Yu. Lotions in medical cosmetics. *Miedietsyynskii biznes* 2001; 6: 15-15.

7. Monakhov S.A. The lotion "Zenorit" in the treatment of acne. *Farmateka* 2007; 10: 52-57.

8. Nakaz MOZ Ukrainy N 235 vid 26.06.2002 "Pro zatverdzhennia Klasyfikatora likarskykh form [MoH of Ukraine Order N 235 from 26.06.2002 "Approval of Dosage forms Classifier"]. Kyiv, 2002.

9. Kalyniuk T.H., Bokshan Ye.V., Bilous S.B. etc. *Praktykum z tekhnolo-*

hii likarskykh kosmetychnykh zasobiv [Workshop on technology of medical cosmetics]. Kyiv, Medytsyna, 2008. 184 p.

10. Biriukova Ye.H., Yefimova S.A., Varfolomieiev Ye.Yu. etc. Experience of using the moisturizing lotion specifically designed for atopic skin. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2014; 1: 167-171.

11. Chub Ye.V., Bashura O.H., Baranova I.I. Development of composition, technology and research of the anti-pigmenting tonic. *Zaporozhsky medytsynskii zhurnal* 2008; 4: 147-149.

12. *British Pharmacopoeia, Volume III*. London: The Stationary Office, 2009. 750 p.

13. *European Pharmacopoeia. 6-th edition*. Strasburg, 2007; 1: 1084; 2: 2176 p.

14. *Japanese Pharmacopoeia. 15-th edition*, 2006. 1788 p.

Надійшла 20.03.2015

Рецензент канд. фарм. наук,
доц. Н. С. Фізор

УДК 616.1-06:616.15-008.93]-053.9-085

В. А. Штанько, Н. В. Тофан

МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС ПЛАЗМИ КРОВІ ПІД ВПЛИВОМ ФІКСОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІЗОЛЬОВАНОЇ ТА ПОЄДНАНОЇ КАРДІАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.1-06:616.15-008.93]-053.9-085

В. А. Штанько, Н. В. Тофан

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ПЛАЗМЫ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФИКСИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучались особенности гомеостатических смещений в пожилом возрасте под влиянием фиксированных кардиологических препаратов как при сочетанной, так и при изолированной кардиальной патологии. В каждой из исследуемых групп выявлены и охарактеризованы метаболические трансформации и их динамика во время проведения фармакотерапии двумя комбинациями препаратов с помощью метода лазерной корреляционной спектроскопии. Определены изменения субфракционного состава плазмы крови при использовании профильного фиксированного лечения у пациентов с вышеуказанной патологией.

Ключевые слова: фармакотерапия, гомеостаз, кардиальная патология, лазерная корреляционная спектроскопия.

UDC 616.1-06:616.15-008.93]-053.9-085

V. A. Shtanko, N. V. Tofan

BLOOD PLASMA METABOLIC FEATURES UNDER THE INFLUENCE OF SPECIFIC PHARMACOTHERAPY IN ISOLATED AND COMORBID CARDIAC PATHOLOGY IN ELDERLY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Choice of effective and safe pharmacotherapy in the elderly patients with comorbid cardiac pathology is not easy. Despite a lot of laboratory and instrumental diagnostic methods monitoring of homeostatic condition is unsatisfactory, evaluation of the treatment influence is not studied enough and efficacy of the pharmacotherapy still remains low.



In this investigation homeostatic alterations in elder age under the influence of specific pharmacotherapy in comorbid and isolated cardiac pathology were studied. For this reason 120 elderly patients were examined and treated according to the medical recommendations approved in Ukraine. According to the received treatment they were divided into 2 groups: the first group was given lisinopril + bisoprolol + cardiomagnil. The second group was prescribed lisinopril + bisoprolol + indapamide + cardiomagnil. The quantity of the patients in each group was 60. According to the diagnosed pathology the patients were divided into 3 groups: patients with ischemic heart disease (IHD) and primary hypertension (PH) II stage (1 st group), patients with IHD + PH III (2nd group) and those ones with isolated IHD (3rd group). The special research method was laser correlation spectrometry. The blood serum was taken before the treatment and on the 10th day. In each followed-up group there were revealed and characterized metabolic transformations and their dynamic during the treatment with two fixed combinations by means of laser correlation spectrometry. Subfractional features of blood plasma after using profiled therapy in patients with above mentioned pathology were determined.

Key words: pharmacotherapy, homeostasis, cardiac pathology, laser correlation spectrometry.

За період з 2000 по 2014 рр. серед пацієнтів літнього віку відмічається значне зростання розповсюдженості серцево-судинних захворювань (ССЗ) та захворюваності на цю недугу — 52,1 і 20 % відповідно. Серед усіх ССЗ переважають первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) — 41,8 % та ішемічна хвороба серця (ІХС) — 38,3 %. Поєднання ПАГ з ІХС найчастіше (67,7 %) реєструється саме у цій віковій категорії [1].

Вибір ефективної та безпечної фармакотерапії становить чималі труднощі, що пов'язано з наявністю у таких хворих багатьох супровідних захворювань, які можуть перебувати в періоді загострення, та особливостями біотрансформації лікарських засобів у даному віці [2; 3].

Якість лікування ПАГ, ІХС, згідно з клінічними й інструментальними даними (ЕКГ, холтеровське моніторування ЕКГ, артеріального тиску, адекватні проби з фізичним навантаженням) проявляється в зникненні ознак ішемії та стабілізації тиску у цільових межах [4]. Проте незважаючи на існування в клінічній практиці широкого асортименту лабораторних методів діагностики ПАГ та ІХС, моніторинг динаміки гомеостатичних зрушень при зазначеній коморбідності є незадовільним, оцінка впливу медикаментів на стан метаболізму залишається недостатньо вивченою, ефективність фармакотерапії (ФТ) — низькою [2; 5].

У вирішенні цих питань заслуговують на увагу методи

саногенетичного моніторингу, які дозволяють проводити полісистемну оцінку метаболічного стану, враховують різноманітні міжмолекулярні взаємодії та роблять можливим відстежувати вплив лікування на біохімічному рівні, прогнозувати подальший перебіг захворювання.

Серед методів, що відповідають поставленим завданням і дають змогу вирішувати вищезазначені питання, найбільш помітними є методи клінічної біофізичної діагностики. Вони мають широкі можливості в оцінці функціонального стану системи гомеостазу, досить інформативні і тому інтенсивно розвиваються останнім часом [6].

Як відомо, система плазмового гомеостазу характеризується певним субфракційним складом (альбулярні та глобулярні білки, ліпопротеїни, імунні комплекси). Субфракційний склад, характер міжмолекулярних взаємодій між окремими субфракціями характеризується мінливістю, зумовленою патологічними процесами в організмі, введенням певних біологічно активних речовин або лікарських засобів.

Біофізичні лабораторні методи, що застосовуються (електрофорез, хроматографія, седиментація, дифузометрія, віскозиметрія), дозволяють проводити ідентифікацію окремих субфракцій макромолекул без урахування міжмолекулярних взаємодій. Проте будь-яка біологічна рідина є полідисперсною, гетерогенною та багато-

компонентною системою. Одним із найбільш перспективних саногенетичних методів дослідження, який дозволяє зберігати нативність біологічного зразка та визначати характер метаболічних порушень, є лазерна кореляційна спектроскопія (ЛКС) [6]. Діагностичні можливості цього методу досліджувались у хворих на гострий інфаркт міокарда шляхом вивчення гомеостатичних зрушень після застосування тромболітичної терапії [7]. Проте динаміка метаболічних трансформацій під впливом ФТ лікування при поєднаній та ізольованій кардіоваскулярній патології є все ще недостатньо вивченою.

Мета нашого дослідження — визначення ефективності двох фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів у поєднанні з антиагрегантом у корекції порушень плазмового гомеостазу у літніх пацієнтів як з ізольованою, так і з поєднаною кардіальною патологією.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети на кафедрі внутрішньої медицини № 2 у клініці ОНМедУ були досліджені та знаходилися під клінічним спостереженням 120 пацієнтів. Їх середній вік становив $(68,8 \pm 4,2)$ року. Серед них чоловіків 57 осіб, середній вік яких дорівнював $(69,2 \pm 7,8)$ року, і 63 жінки, середній вік яких становив $(70,9 \pm 6,9)$ року.

Усім пацієнтам, згідно з протоколами надання медичної



допомоги №№ 384 та 816 МОЗ України, були виконані відповідні дослідження [4; 8]. З урахуванням виявленої патології пацієнти розподілені на три групи: хворі на ІХС у поєднанні з первинною артеріальною гіпертензією II стадії (ПАГ II) — група 1 (n=40); хворі на ІХС у поєднанні з ПАГ III — група 2 (n=40) і хворі з ізольованою ІХС — група 3 (n=40). Згідно із застосованою комбінацією лікарських засобів, пацієнти були поділені таким чином: 60 хворим (усі вони розподілені на вищезазначені групи 1, 2, 3 по 20 осіб у кожній) була призначена комбінація лізиноприл + бісопролол + кардіомагніл (комбінація I). Решті 60 пацієнтам (аналогічно розподілені по 20 осіб у групах 1, 2, 3) була призначена комбінація лізиноприл + бісопролол + індапамід + кардіомагніл (комбінація II). Вибір комбінації та режим дозування препаратів залежали від особливостей клінічної ситуації кожного конкретного хворого.

Застосовано спеціальний метод дослідження — ЛКС. Це багатопараметровий біофізич-

ний метод лабораторного аналізу, що ґрунтується на вимірюванні спектральних характеристик індукованого монохроматичного випромінювання при проходженні його через біологічну рідину [9]. Досліджуваним біоматеріалом була плазма крові. Взяття крові здійснювали до початку призначення ФТ і на 10-й день її проведення за методикою, розробленою проф. Ю. І. Бажорою і Л. О. Носкіним [10]. Одержані дані обробляли за допомогою методів медичної статистики (Statistica 6.0). Т-критерій Стьюдента використано для вимірювання достовірності відмінності між показниками до та після лікування. Достовірними відмінностями вважалися показники, у яких $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведені результати дослідження плазмового гомеостазу в усіх трьох групах спостереження до та під час лікування комбінацією I.

Установлено, що гідролітичний тип є найбільш вираженим серед усіх розглянутих груп, з

майже однаковим розподілом (65, 65 і 70 %). Анаболічний тип визначався у порядку зменшення — 20 % → 15 % → 0 %. Звертає на себе увагу відсутність анаболічних процесів до початку терапії в групі з ізольованою ІХС. При аналізі результатів ЛКС-метрії під впливом комбінації, що вивчалася, визначилися такі характеристики типу зрушень: гідролітичний тип зменшився у групах 3 і 1 (на 40 і 25 % відповідно), проте у групі 2 його внесок навіть збільшився на 10 % (75 % проти 65 %).

Розподіл гідролітичних зрушень у зазначений термін лікування мав такий вигляд: групи 2, 1 і 3 — 75, 40, 30 % відповідно. Що стосується анаболічних (синтетичних) зрушень, то найкращі їх показники зафіксовано у групі 1, потім слідує група 2 та 3 (30, 20, 15 %), що свідчить про зростання анаболічного типу в групах 1 і 3 на 15 % та про відсутність динаміки у групі 2 порівняно з даними, одержаними до початку лікування. Нормологічний спектр збільшився на 10 % у групах 1 і 3 та залишився без змін у групі 2. Розподіл спект-

Таблиця 1

Порівняння спрямованості спектральних зрушень у пацієнтів груп ІХС + ПАГ II, ІХС + ПАГ III, з ізольованою ішемічною хворобою серця під впливом комбінації I (лізиноприл + бісопролол + кардіомагніл) до початку та під час терапії, абс. (%), n=20 у кожній групі

Типи спрямованості спектрального зрушення	Плазма крові до початку терапії			Плазма крові в динаміці терапії		
	ІХС + ПАГ II	ІХС + ПАГ III	ІХС	ІХС + ПАГ II	ІХС + ПАГ III	ІХС
Нормологічний	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (10)	0 (0)	3 (15)
Гідролітичний	13 (65)	13 (65)	14 (70)	11 (40)	15 (75)	6 (30)
Інтоксикаційно-подібний	6 (46,2)	8 (61,5)	7 (50)	8 (72,7)	8 (53,3)	3 (50)
Катаболічно-подібний	7 (53,8)	5 (38,5)	3 (21,4)	3 (27,3)	7 (46,7)	0 (0)
Дистрофічно-подібний	0 (0)	0 (0)	4 (28,6)	0 (0)	0 (0)	3 (50)
Анаболічний	3 (15)	4 (20)	0 (0)	6 (30)	4 (20)	3 (15)
Алерго-подібний	2 (66,7)	2 (50)	0 (0)	5 (83,3)	3 (75)	3 (100)
Автоімунно-подібний	1 (33,3)	2 (50)	0 (0)	1 (16,7)	1 (25)	0 (0)
Змішаний	4 (20)	3 (15)	5 (25)	2 (20)	1 (5)	8 (40)
Алерго-інтоксикаційно-подібний	3 (75)	2 (66,7)	3 (60)	2 (100)	1 (100)	5 (62,5)
Алерго-дистрофічно-подібний	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Автоімунно-інтоксикаційно-подібний	1 (25)	1 (33,3)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)



ра змішаного типу в порядку зменшення має такий вигляд: групи 3; 1; 2.

Таким чином, найкращу ефективність у корекції гідролітичних зрушень досліджуванна комбінація продемонструвала в групі з ізольованою ІХС, де вищезазначені показники зменшилися на 40 %, а анаболічний тип однаковою мірою зростав у групах 1 і 3. Найгірше вказана комбінація вплинула на групу 2, у ній терапія призвела до зростання гідролітичних зрушень, анаболічні та нормологічні характеристики залишилися без динаміки.

Дані щодо змін субфракційного складу плазми крові під впливом комбінації, що вивчалася, у трьох групах на стартовому та контрольному етапах спостереження наведені в табл. 2.

Одержані результати свідчать, що в групі 1 до початку терапії переважають частинки II дискретно-динамічної зони (ДДЗ) — 37,4 %, які визначаються при превалюванні в організмі катаболічно-подібних процесів. На фоні ФТ вклад частинок II ДДЗ знизився на 11,2 %, а частинки I, III, IV та V ДДЗ залишилися без динаміки. Тобто комбінація I викликала зменшення катаболічно-спрямованих реакцій у групі 1. У групі 2 також відмічається превалювання частинок II ДДЗ (37,4 %), далі за ступенем вираженості визначаються частинки III та IV ДДЗ (25,8 і 23,5 %). Застосована терапія не приве-

ла до статистично значущих змін у субфракційному складі плазми крові у пацієнтів групи 2. Це вказує на те, що, незважаючи на використану терапію, процеси катаболізму, дистрофічні й інтоксикаційні залишаються на тому самому рівні. Що стосується групи 3, то у ній, як і в попередніх двох, домінуючими є частинки II ДДЗ (38,8 %), тобто катаболічно-спрямовані процеси. У динаміці лікування, що проводилося, виникли такі зміни: внесок I–III ДДЗ залишається таким, як і до початку терапії, а частинки IV ДДЗ зростають на фоні лікування на 11,5 %. Отже, збільшується внесок алерго-спрямованих процесів під впливом застосованої комбінації препаратів.

У цілому можна зазначити, що найбільш ефективною в корекції катаболічно-спрямованих процесів комбінація I (лізіноприл + бісопролол + кардіомагніл) продемонструвала себе у пацієнтів групи 1, а у хворих групи 3 зазначено збільшення внеску анаболічно-спрямованих процесів.

Аналіз спектрального складу плазми крові до початку терапії та в динаміці застосування комбінації II в усіх трьох досліджуваних групах продемонстровано в табл. 3.

На стартовому етапі терапії цей аналіз виявив такі особливості: гідролітичний тип переважає в усіх трьох групах, найбільш виражений у групі 3 (80 %), потім у групі 2 (55 %) та групі 1

(35 %). Анаболічний тип відсутній у групі 3 та визначається лише у 5 % випадків у групах 1 і 2. Змішаний тип є превалюючим у групі 1 (45 %). Нормологічний варіант рівнозначно представлений у групах 1 і 2 (15 %) і становить 10 % у групі 3. На фоні досліджуваної терапії гідролітичні зрушення розподілилися таким чином у низхідному порядку: групи 3 — 1 — 2 (60 % — 45 % — 40 %). Змішаний тип у динаміці лікування дорівнював у групах 1 і 3 по 15 %, а в групі 2 — 5 %. При врахуванні ступеня зменшення порівняно з показниками до початку терапії у групах 3 та 2 гідролітичний тип знизився на 20 і 15 %, а в групі 1 збільшився на 10 %. Анаболічний стан розподілився у зменшувальному порядку таким чином: групи 2 — 1 — 3 (40 % — 30 % — 25 %). Терапія сприяла збільшенню синтетичних зрушень: найбільш виражене визначалося у групі 2 (35 %) і було однаковим у групах 1 і 3 (25 %). Помітне зниження змішаного типу виявлено у групах 1 і 2 — на 30 % та 20 % відповідно. Також спостерігалася тенденція до зменшення нормологічного типу в групі 3 (на 10 %), а в групах 1 і 2 він залишився без динаміки.

Таким чином, дані дослідження демонструють позитивний вплив терапії на корекцію гідролітичних зрушень у групах 3 та 2 і негативний ефект у групі 1, де відмічено їх приріст

Таблиця 2

Динаміка субфракційного складу плазми крові до та на фоні використання комбінації I (лізіноприл + бісопролол + кардіомагніл) у пацієнтів усіх трьох досліджуваних груп (ІХС + ПАГ II, ІХС + ПАГ III, ІХС), %, $M \pm m$

Дискретно-динамічна зона	ІХС + ПАГ II		ІХС + ПАГ III		ІХС ізольована	
	До початку ФТ	На фоні ФТ	До початку ФТ	На фоні ФТ	До початку ФТ	На фоні ФТ
I (< 10 нм)	9,4±2,7	9,4±3,1	8,7±4,4	11,3±3,9	21,2±7,1	13,9±4,9
II (11–30 нм)	37,4±8,5	26,2±9,4*	30,8±9,6	32,8±9,1	38,8±4,5	31,8±5,3
III (31–70 нм)	21,4±6,3	25,4±5,9	25,8±7,3	26,2±6,5	21,3±8,2	21,3±9,1
IV (71–150 нм)	22,9±7,1	26,2±6,9	23,5±5,9	24,6±5,5	16,3±5,3	27,8±6,2*
V (> 50 нм)	9,2±3,5	10,0±2,8	11,4±4,7	5,6±5,1	2,3±3,4	7,3±2,1

Примітка. У табл. 2, 4: * — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування.



Порівняння спрямованості спектральних зрушень у плазмі крові пацієнтів груп ІХС + ПАГ II, ІХС + ПАГ III, з ізольованою ішемічною хворобою серця на етапі, що передувало лікуванню, та на фоні терапії, що проводилася, комбінацією II (лізиноприл + бісопролол + індапамід + кардіомагніл), абс. (%), n=20 у кожній групі

Тип спрямованості спектрального зрушення	До початку терапії			На фоні терапії		
	ІХС + ПАГ II	ІХС + ПАГ III	ІХС	ІХС + ПАГ II	ІХС + ПАГ III	ІХС
Нормологічний	3 (15)	3 (15)	2 (10)	2 (10)	3 (15)	0 (0)
Гідролітичний	7 (35)	11 (55)	16 (80)	9 (45)	8 (40)	12 (60)
Інтоксикаційно-подібний	5 (71,4)	4 (36,4)	8 (50)	6 (66,7)	7 (87,5)	9 (75)
Катаболічно-подібний	2 (28,6)	6 (54,5)	4 (25)	3 (33,3)	0 (0)	2 (16,7)
Дистрофічно-подібний	0 (0)	1 (9,1)	4 (25)	0 (0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Анаболічний	1 (5)	1 (5)	0 (0)	6 (30)	8 (40)	5 (25)
Алерго-подібний	0 (0)	1 (100)	0 (0)	5 (83,3)	7 (87,5)	5 (100)
Автоімунно-подібний	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	1 (12,5)	0 (0)
Змішаний	9 (45)	5 (25)	2 (10)	3 (15)	1 (5)	3 (15)
Алерго-інтоксикаційно-подібний	5 (55,5)	4 (80)	1 (50)	1 (33,3)	1 (100)	2 (66,7)
Алерго-дистрофічно-подібний	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Автоімунно-інтоксикаційно-подібний	4 (44,4)	1 (20)	1 (50)	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)

під впливом лікування. Анаболічні зрушення коригуються у напрямку зростання в усіх трьох групах. З цього виходить, що досліджувана комбінація недостатньо ефективна для корекції гідролітичних зрушень у пацієнтів з ІХС + ПАГ II, але позитивно впливає на динаміку синтетичних (анаболічних) зрушень в усіх трьох досліджуваних групах.

Нижче надається оцінка змін субфракційного складу плазми крові під час дії комбінації II, що вивчається, в усіх трьох групах як на стартовому етапі, так і в динаміці лікування (табл. 4).

Аналіз даних групи 1 показав превалювання частинок II і III ДДЗ до початку терапії, що свідчить про наявність катаболічно- і інтоксикаційно-подібних метаболічних зрушень. Під впливом лікування внесок частинок II ДДЗ залишається без динаміки, разом з тим зростає рівень частинок IV ДДЗ на 11,1 %. У групі 2 на етапі, що передувало лікуванню, відмічається переважання частинок II ДДЗ (36,3 %). Використання комбінації II привело до зниження частинок II ДДЗ (на 16,5 %). Тим же часом частинки IV ДДЗ достовірно збільшуються на 17,5 %. При вивченні групи 3

до початку проведення терапії визначається також, як і в групах 1 та 2, домінуючий внесок у світлорозсіювання частинок II ДДЗ (37,4 %), що свідчить про найбільшу вираженість катаболічно-спрямованих процесів. Під впливом комбінації II внесок частинок IV ДДЗ значно зростає (на 15,3 %).

Таким чином, згідно з одержаними результатами, комбінація II у групі 1 привела до значущого зростання алерго-спрямованих реакцій; у групі 2 — до зниження як катаболічних реакцій, так і до зростання алергічних (анаболічних) процесів, а у групі 3 виклика-

Таблиця 4

Динаміка субфракційного складу плазми крові до та на фоні використання комбінації II (лізиноприл + бісопролол + індапамід + кардіомагніл) у пацієнтів усіх трьох досліджуваних груп (ІХС + ПАГ II, ІХС + ПАГ III, ІХС), %, M±m

Дискретно-динамічна зона	ІХС + ПАГ II		ІХС + ПАГ III		ІХС ізольована	
	До початку ФТ	На фоні ФТ	До початку ФТ	На фоні ФТ	До початку ФТ	На фоні ФТ
I (< 10 нм)	10,3±2,6	9,2±3,1	13,5±6,3	7,2±2,5	15,0±6,1	13,3±5,2
II (11–30 нм)	29,7±7,1	26,8±6,8	36,3±11,3	19,8±6,7*	37,4±11,4	29,2±9,6
III (31–70 нм)	27,0±10,0	20,6±8,9	25,5±7,3	24,8±6,9	27,2±8,9	21,1±7,5
IV (71–150 нм)	19,3±6,3	30,4±11,1*	18,8±5,8	36,3±10,6*	12,2±4,5	27,5±7,8*
V (> 50 нм)	13,8±4,2	13,1±4,8	5,4±1,8	12,0±5,7	8,1±2,3	8,9±2,7



ла збільшення алерго-спрямованих реакцій, які належать до синтетично-спрямованих процесів. Отже, найкращий ефект щодо впливу на корекцію гідролітичних й анаболічних процесів комбінація II продемонструвала у групі 2 (ІХС + ПАГ ІІІ).

Порівняння ефективності комбінацій I і II щодо корекції зрушень плазмового гомеостазу показало переважання комбінації I у нормалізації гідролітичних і комбінації II — у нормалізації анаболічних зрушень. Ефективність корекції гідролітичних зрушень зменшується або стає негативною при поєднанні ІХС з гіпертонічною хворобою II та III стадій. Ефективність корекції анаболічних зрушень вища при ізольованій ІХС.

Незважаючи на одержані дані щодо особливостей метаболічного статусу на фоні фіксованих комбінацій, потребуються подальші дослідження, які дозволять виявити взаємозв'язок між динамікою гомеостатичних зрушень і клініко-лабораторними показниками та порівняти результати з отриманим фармакотерапевтичним лікуванням.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України : аналітично-статистичний посібник / за ред. проф. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького.* — К., 2013. — 239 с.
2. *Мезенцева Н. В.* Оцінка ефективності і безпеки комбінованої гіпотензивної терапії у больових артеріальної гіпертонією в поєднанні з ішемічною хворобою серця / Н. В. Мезенцева, М. В. Леонова, Ю. Б. Белоусов // *Артеріальна гіпертензія.* — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 257–261.
3. *Treatment of high blood pressure in the elderly.* European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management / S. E. Kjeldsen, A. E. Stenehjem, I. Os, T. Hedner // *Via Medica.* — 2012. — Vol. 4, N 2. — P. 57–58.
4. *Серцево-судинні захворювання.* Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хвороб / за ред. проф. В. М. Коваленка,

проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. — К., 2011. — 96 с.

5. *Кобалава Ж. Д.* Антигіпертензивна терапія і ішемічна хвороба серця: клінічне і практичне значення дослідження CAMELOT / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовська // *Сердце.* — 2005. — Т. 4, № 5. — С. 287–293.

6. *Интегральный метод оценки состояния защитных систем организма / Е. Н. Архипова, О. А. Ежова, И. Б. Алчинова [и др.] // Патогенез.* — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 23–27.

7. *Хижняк О. В.* Особливості субфракційного стану сироватки крові у хворих на гострий інфаркт міокарда, яким була проведена тромболітична терапія / О. В. Хижняк // *Вчені — медицині майбутнього : наук.-практ. конф., 2007, Одеса : тези доп.* — Одеса, 2007. — С. 94–95.

8. *Артеріальна гіпертензія.* Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : Наказ Міністерства охорони здоров'я № 384 від 24 травня 2012 р. — К., 2012.

9. *Бажора Ю. И.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. — Одесса : Друк, 2002. — 400 с.

10. *Лазерна кореляційна спектроскопія біологічних рідин у практичній охороні здоров'я : метод. рекомендації / Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн, Л. О. Носкін [та ін.].* — Одеса : ОДМУ, 2003. — 23 с.

REFERENCES

1. *Regionalni osoblyvosti rivnya zdorov'ia narodu Ukraini [Regional features of the Ukrainian people health]* za red. prof. V.M. Kovalenka, V.M. Kornackogo. Kiev, 2013. 23 p.
2. *Mezentseva N.V., Leonova M.V., Belousov Yu.B.* Evaluation of the combined hypotensive therapy efficacy and safety in patients with arterial hypertension combined with ischemic heart disease. *Arterialnaya hipertenziya* 2005; 11 (4): 257-261.
3. *Kjeldsen S.E., Stenehjem A.E., Os I., Hedner T.* Treatment of high blood pressure in the elderly. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management.* *Via Medica* 2012; 4 (2): 57-58.
4. *Sertsevo-sudynni zakhvoryuvannia. Klasifikacia, standarty diagnostiki ta likuvannia kardiologichnih khvorykh [Cardio-vascular diseases. Classification, diagnostic standarts and treatment of the cardiologic patients].* Za

red. prof. Kovalenka V.M., prof. Lutaya M.I., prof. Sirenka Yu.M. Kiev, 2011. 96 p.

5. *Kobalava J.D.* Antihypertensive therapy and ischemic heart disease: clinic and practical value of the CAMELOT investigation. *Serdce* 2005; 4 (5): 287-293.

6. *Arkhipova E.N., Ezhova O.A., Alchinova I.B.* Integrative method of the protection systems of the organism evaluation. *Patogenez* 2008; 6 (1): 23-27.

7. *Khizhnyak O.V.* *Osoblyvosti subfraktsiynogo stanu sirovatki krovi u khvorih na hostryi infarkt miokardu, yakym була provedena trombolitychna terapiya: Vcheni maybutniogo. Tezy dopovidy [Features of blood serum subfractional state in patients with acute myocardial infarction which were undergone thrombolytic therapy], (Scientists of the future. Abstracts),* Odessa 2007, p. 94-95.

8. *Arterialnaya hipertenziya. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Nakaz Ministerstva okhoroni zdorov'ia N 384 vid 24 travnya 2012.*

9. *Bazhora Yu.I., Noskin L.A.* *Lazernaya korelyatsionaya spektroskopiya v meditsine: monografiya [Laser correlation spectroscopy in the medicine: monography].* Odessa: Druk, 2002. 400 p.

10. *Bazhora Yu.I., Kresyun V.I., Noskin L.O.* *Lazernaya korelyatsiynaya spektroskopii ridyn u praktychniy okhoroni zdorov'ya: metodychni rekomendatsii [Laser correlation spectroscopy in the practical health protection system: methodical recommendations].* Odessa. Odeskiy derzhavnyi medychniy universitet, 2003. 23 p.

Надійшла 15.05.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован





УДК 617.731-007.23-071

В. А. Васюта

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АТРОФІЇ ЗОРОВИХ НЕРВІВ

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ, Україна

УДК 617.731-007.23-071

В. А. Васюта

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ

ГУ «Институт нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев, Украина

Атрофия зрительного нерва (АЗН) — тяжелое заболевание зрительного нерва, приводящее к значительному снижению зрения. Целью исследования было изучить зависимость стабилизации клинических характеристик от своевременности установления диагноза и начала лечения. Исследовались 330 пациентов с восходящей АЗН и 1667 пациентов с нисходящей АЗН, которые консультировались в отделе нейроофтальмологии в течение 5 лет. Использовалась методика Каплана — Майера. Выявленная разница в результатах между группами исследованных пациентов позволяет сделать вывод о зависимости отдаленных результатов лечения (эффективности диспансерного наблюдения) от своевременно установленного диагноза и своевременно начатого лечения.

Ключевые слова: зрительный нерв, атрофия, диагноз, стабилизация, своевременность.

UDC 617.731-007.23-071

V. A. Vasyuta

CLINICAL FEATURES OF OPTIC NERVE ATROPHY

SI "A. P. Romodanov Institute for Neurosurgery NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Optic nerve atrophy (ONA) is a degenerative and atrophic process arising from many causes (inflammation, swelling, traumatic injury, vascular disorders). Stable clinical characteristics — a sign of favorable course of ONA. The study of the causes that affect the stabilization of atrophic process — an important task and not fully resolved.

Objective. The aim of our study was to identify clinical characteristics depending stabilization atrophic process of timely diagnosis and treatment.

Materials and methods. We studied patients with descending (1667 patients) and ascending (330 patients) ONA, which were consulted by neuro-ophthalmologists during the study period (5 years). We used Kaplan–Mayer method for analyzing the results.

Results and discussions. A statistically significant difference in frequency of clinical progression and the associated decrease in the proportion of clinically stable patients with early and late group of diagnosis of descending ONA. In the group with early diagnosis without pathology progression in 6 months after treatment were 76.5% of patients. With late diagnosis clinical signs of progression are more frequent — only 30.5% of patients after 60 months of observation found no significant signs of progression ($p=0.0001$). In the group of ascending ONA in the first year of observation 86.7% of patients diagnosed in time (3 months) and 76.5% of patients with late diagnosis had clinical progression of atrophic process. After 36 months of observation 68.0% of the patients of the first group and 47.1% of patients of the second group had a stable clinical picture of ONA. After 5 years of observation, difference, between groups increased and was 60 and 36.5% correspondently.

Conclusion. The observed difference between groups with ascending and descending ONA and in groups with early and late diagnosis and treatment according to protocol and without complying with the protocol suggests the dependence term outcomes (effectiveness of follow-up) the timely diagnosis and adequate treatment.

Key words: optic nerve atrophy, diagnosis, stabilization, and timeliness.

Атрофія зорового нерва (АЗН) — це дегенеративно-атрофічний процес у зоровому нерві, який виникає внаслідок багатьох причин (запалення, набряк, травматичне уражен-

ня, судинні порушення тощо). Для АЗН характерними є зниження гостроти зору, зміна полів зору та збліднення диска зорового нерва [4]. Код за МКХ-10 — Н47.2 Атрофія зо-

рового нерва [3]. За етіологічним фактором АЗН поділяють на первинну, вторинну; за локалізацією процесу — низхідну та висхідну; за ступенем прогресування — стаціонарну



і прогресуючу [4]. Залежно від ступеня ушкодження зорових волокон (ступеня зниження зорових функцій і збліднення диска зорового нерва) розрізняють часткову (при частковій втраті зорових функцій) і повну (за повної відсутності зорових функцій) АЗН. Часткова атрофія зорового нерва (ЧАЗН) є найчастішим клінічним різновидом АЗН. Трапляється ЧАЗН у 15–30 % випадків усіх захворювань зорового аналізатора і призводить, за відсутності лікування, до прогресування захворювання, значної втрати зору, погіршення працездатності та зниження якості життя. В 11 % ЧАЗН є причиною інвалідності по зору [2; 6]. В Україні частота АЗН у структурі первинної інвалідності по зору становить 13,3 % [5]. Таким чином, клініко-функціональний прогноз у хворих з АЗН значно залежить від причини атрофії, своєчасності її діагностики, характеру ураження й адекватної стратегії лікування. Своєчасній діагностиці АЗН сприяє використання, крім ординарних досліджень, сучасних методів, які дозволяють верифікувати діагноз АЗН уже на початковому етапі та правильно оцінити ступінь вираженості процесу. Комплексне обстеження дозволяє призначити патогенетично обґрунтоване лікування, що визначає медико-соціальну та трудову реабілітацію хворих.

Лікування АЗН — міждисциплінарна проблема, а лікування основного захворювання позитивно позначиться на стані зору. Рання діагностика й адекватне лікування, яке відповідає тяжкості ураження, патології, що призводить до атрофії, є ефективним способом запобігання виникненню ЧАЗН і стійкому зниженню зорових функцій [1]. Стабільність клінічних характеристик — ознака сприятливого перебігу АЗН. Вивчення причин, від яких залежить стабілізація атрофічного процесу, — завдання важ-

ливе, проте до кінця не розв'язане. Як відомо, повна АЗН — це невиліковне захворювання, обмеженість нервової тканини до регенерації не дозволяє відновити зорові функції при значному їх зниженні. Усі діагностичні та лікувальні заходи стосуються ЧАЗН, при якій зберігаються певні зорові функції. Стабілізувати зір і не допустити погіршення — основне завдання при лікуванні АЗН.

Мета роботи — виявити залежність стабілізації клінічних характеристик атрофічного процесу від своєчасності встановлення діагнозу та початку лікування.

Матеріали та методи дослідження

Досліджували хворих із низхідними та висхідними АЗН, які консультувалися у відділі нейроофтальмології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України» протягом 5-річного періоду. Хворі були поділені на дві групи — з низхідними АЗН і висхідними АЗН, які, у свою чергу, поділялися на групу зі встановленим діагнозом АЗН до 3 міс. і лікуванням згідно з протоколом та зі встановленим діагнозом АЗН після 3 міс. і з недотриманням протоколу лікування.

Висхідні та низхідні АЗН значно відрізняються за етіопатогенезом, ранньою діагностикою та лікуванням. Якщо висхідна АЗН переважно є наслідком офтальмологічної патології, то низхідна — проявом захворювань ЦНС.

Аналізували клінічні дані 330 хворих із висхідними АЗН, причинами яких були: неврити зорових нервів, передні та задні ішемічні нейропатії, токсичні ураження зорового нерва, травматичні ураження внаслідок контузії очного яблука тощо. Також проводили аналіз клінічних даних 1667 хворих із низхідними АЗН унаслідок захворювань ЦНС (новоутворення головного мозку, порушення

мозкового кровообігу, черепно-мозкові травми, судинні аневризми, запальні захворювання мозкових оболонок тощо). Вивчали анамнестичні дані, виписні епікризи, консультативні висновки та іншу медичну документацію. Дослідження проводилося протягом 5 років динамічного спостереження за хворими (диспансерне спостереження). Звертали увагу на період, протягом якого встановлювався діагноз АЗН, й адекватність проведеного лікування. Тривалість часових періодів до настання клінічного погіршення аналізували за методикою Каплана — Майєра з побудовою графіків зменшення частки пацієнтів зі збереженим результатом за часом та оцінкою статистичної значущості різниці між групами порівняння. Стабільність клінічних характеристик визначали за динамікою полів зору та гостроти зору. Виявляли частку хворих без ознак прогресування патології.

Результати дослідження та їх обговорення

Одержані результати у хворих із низхідною АЗН наведено в табл. 1 і на рис. 1. Через 12 міс. від початку спостереження при ранньому встановленні діагнозу низхідної форми АЗН 87,8 % хворих мали стабільний клінічний перебіг, при пізньому встановленні діагнозу 74,5 % хворих не мали прогресування атрофічного процесу. Указана різниця між групами починає формуватися з першого року і поступово наростає протягом наступних періодів спостереження (36 міс., відповідно 80,4 і 51,6 %). Різниця досягає свого максимуму на 60-му місяці спостереження (75,6 та 30,5 % відповідно).

У групі хворих із висхідною АЗН також проведено аналіз залежності стабільності клінічних характеристик хворих у динаміці. Одержані результати у хворих із висхідною АЗН на-



Таблиця 1

Частота стабільного перебігу (без погіршення) низхідної атрофії зорового нерва за періодами спостереження та часу встановлення заключного діагнозу (методика Каплана — Майєра), %

Період спостереження, міс.	Установлення діагнозу	
	Раннє (до 3 міс.)	Пізнє (більше 3 міс.)
12	87,8	74,5
24	84,1	61,9
36	80,4	51,6
48	78,6	41,7
60	75,6	30,5
$P_{(Cox's\ F-Test)}$	F=3,94; p=0,0001	

ведено в табл. 2 і на рис. 2. На першому році спостереження 86,7 % хворих зі вчасно встановленим діагнозом (до 3 міс.) та 76,5 % хворих з пізно встановленим діагнозом не мали клінічного прогресування атрофічного процесу. На 36-му місяці спостереження 68,0 % хворих першої групи та 47,1 % хворих другої групи мали стабільну клінічну картину АЗН. На п'ятий рік спостереження різниця між групами збільши-

Таблиця 2

Частота стабільного перебігу (без погіршення) висхідної атрофії зорового нерва за періодами спостереження та часу встановлення заключного діагнозу (методика Каплана — Майєра), %

Період спостереження, міс.	Установлення діагнозу	
	Раннє (до 3 міс.)	Пізнє (більше 3 міс.)
12	86,7	76,5
24	76,0	58,8
36	68,0	47,1
48	62,7	42,9
60	60,0	36,5
$P_{(Cox's\ F-Test)}$	F=1,92; p=0,0002	

Частка хворих без прогресування АЗН

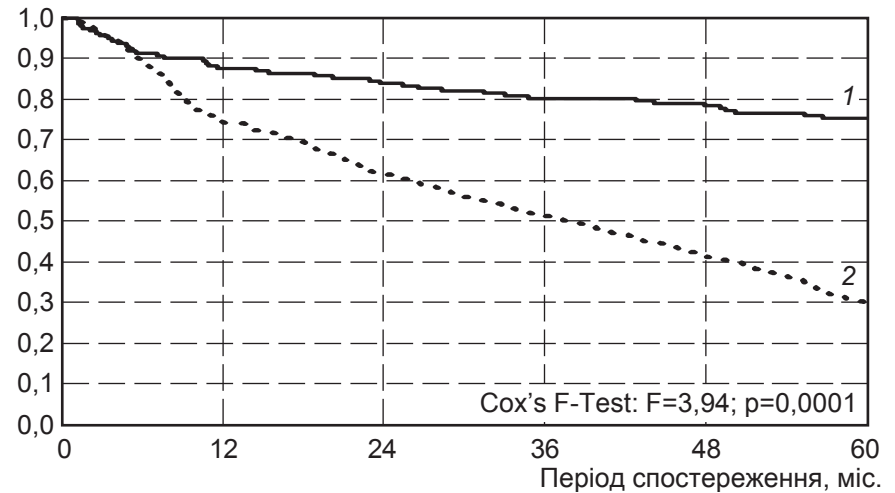


Рис. 1. Аналіз часових періодів перебігу низхідної атрофії зорового нерва без прогресування залежно від своєчасності встановлення первинного діагнозу (методика Каплана — Майєра): 1 — раннє встановлення діагнозу; 2 — пізнє встановлення діагнозу

лась і становила 60 та 36,5 % відповідно.

Висновки

Виявлена статистично значуща різниця частоти клінічного прогресування і, відповідно, зменшення питомої ваги клінічно стабільних пацієнтів у групах з ранньою (до 3 міс. з моменту первинного звернення) та пізньою (більше 3 міс. після звернення) діагностикою низхідної АЗН. У групі з раннім

установленням діагнозу без ознак прогресування патології через 6 міс. після початку лікування залишається 76,5 % хворих. При пізньому встановленні діагнозу ознаки клінічного прогресування виявляються значно частіше — тільки у 30,5 % хворих через 60 міс. спостереження не визначено суттєвих ознак прогресування (p=0,0001). Указана різниця між групами починає формуватися з першого року спостере-

Частка хворих без прогресування АЗН

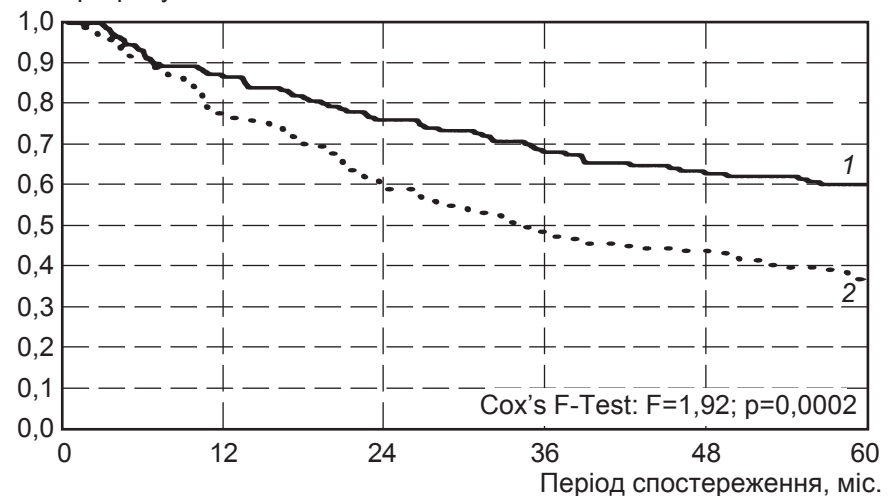


Рис. 2. Аналіз часових періодів перебігу висхідної атрофії зорового нерва без прогресування залежно від своєчасності встановлення первинного діагнозу (методика Каплана — Майєра): 1 — лікування згідно з протоколом; 2 — недотримання протоколу лікування



ження (87,8 % без прогресування при ранньому встановленні діагнозу та 74,5 % — при пізньому) і поступово наростає протягом наступних періодів спостереження (36 міс., відповідно 80,4 та 51,6 %).

У групі з висхідною АЗН на першому році спостереження 86,7 % хворих із вчасно встановленим діагнозом (до 3 міс.) та 76,5 % хворих із пізно встановленим діагнозом не мали клінічного прогресування атрофічного процесу. На 36-му місяці спостереження 68,0 % хворих першої групи та 47,1 % хворих другої групи мали стабільну клінічну картину АЗН. На п'ятий рік спостереження різниця між групами збільшилась і становила 60 та 36,5 % відповідно.

Виявлена різниця між групами з висхідною та низхідною АЗН, а також у групах зі вчасно й невчасно встановленими діагнозами та лікуванням згідно з протоколом і без дотримання протоколу дозволяє зробити висновок про залежність віддалених результатів (ефективність диспансерного спостереження) від своєчасності встановленого діагнозу й адекватного лікування. Дані результати вказують на необхідність розробки ранніх висо-

коефективних методів діагностики АЗН на ранніх стадіях захворювання як для висхідної, так і низхідної форм захворювання й активного диспансерного спостереження за даною групою хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березников А. И. Нечеткие модели для формирования диагностических заключений при лечении воспалительных заболеваний зрительного нерва / А. И. Березников, В. И. Серебровский, О. В. Шаталова // Известия Юго-Западного государственного университета. — 2012. — № 5. — С. 30–33.

2. Густов А. В. Практическая нейроофтальмология : в 2 т. / А. В. Густов, К. И. Сигрианский, Ж. П. Столярова. — 2-е изд. — Н. Новгород : НГМА, 2003. — Т. 1. — 260 с.

3. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Клинические описания и указания по диагностике / ВОЗ ; пер. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. — 2-е изд. — К. : Сфера, 2005. — 306 с.

4. Офтальмология : национальное руководство / под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 943 с.

5. Салдан Й. Р. Класифікація часткової атрофії зорового нерва / Й. Р. Салдан, І. В. Галінська // Офтальмологічний журнал. — 2003. — № 6. — С. 93–95.

6. Современная офтальмология : руководство / под ред. В. Ф. Данили-

чева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Питер, 2009. — 684 с.

REFERENCES

1. Berezников A.I., Serebrovskiy A.I., Shatalova O.V. Fuzzy pattern to form diagnostic opinions in the treatment of inflammatory diseases of the optic nerve. *Izvestia Yugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 5: 30-33.

2. Gustov A.V., Sigrianskiy K.I., Stolyarova Zh.P. *Prakticheskaya neurooftalmologia: v 2 tomakh* [Practical neuro-ophthalmology in 2 volumes]. 2ed., N. Novgorod, 2003; 1. 260 p.

3. VOOS. per. pod red. Nuller Yu.L., Cirkin C. Yu. *Mezhdunarodnaya klassifikatsia boleznei (10 peresmotr): klinicheskie opisania i ukazania po diagnostike. 2-izd.* [International Classification of Diseases (10th revision): Clinical descriptions and guidelines for the diagnosis. WHO; 2 ed. Kiev, Sphera, 2005, 306 p.

4. Avetisov S.E., Yegorov Ye.A., Moshetova L.K. [et al.] *Oftalmologia: nazionalnoe rukovodstvo* [Ophthalmology. National guide]. Moscow, GEOTAR-Media, 2013, 943 p.

5. Saldan Y.R., Galinska I.V. Classification of partial optic nerve atrophy. *Oftalmologicheskii zhurnal*. 2003; 6: 93-95.

6. Danilichev V.F. *Sovremennaya oftalmologia: rukovodstvo*. [Modern ophthalmology: guide]. Moscow, Piter. 2009, 684 p.

Надійшла 30.03.2015

Рецензент канд. мед. наук,
доц. Н. В. Кресюн

УДК 616.441-006.6:575.113.2]:612.014.482

С. О. Генік-Березовська

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕПАРАЦІЇ ДНК *XPD* З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ ІЗ ВПЛИВОМ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В АНАМНЕЗІ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна

УДК 616.441-006.6:575.113.2]:612.014.482

С. А. Генік-Березовская

ВЗАИМОСВЯЗЬ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕПАРАЦИИ ДНК *XPD* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С ВЛИЯНИЕМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ

ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина

Целью работы было установление взаимосвязи полиморфизма *Lys751Gln* гена репарации ДНК *XPD* с риском развития рака щитовидной железы (РЩЖ) у больных с воздействием ионизирующего излучения в анамнезе. Полиморфизм гена *XPD Lys751Gln* определяли с помощью поли-



морфической цепной реакции у 102 больных РЩЖ. Не выявлено ассоциации полиморфизма гена *XPD* Lys751Gln с риском развития спонтанного и радиационно-ассоциированного РЩЖ в исследуемых группах больных. Полученные результаты по распределению частот генотипов гена *XPD* в группе больных РЩЖ совпадают с данными литературы по распределению частот генотипов гена *XPD* в славянских популяциях, с которыми было проведено сравнение.

Ключевые слова: ген *XPD*, ионизирующее излучение, рак щитовидной железы.

UDC 616.441-006.6:575.113.2]:612.014.482

S. O. Henyk-Berezovska

THE RELATIONSHIP OF ALLELIC POLYMORPHISMS OF DNA REPAIR GENE *XPD* WITH THE RISK OF THYROID CANCER IN PATIENTS WITH IONIZING RADIATION HISTORY

SI "Institute of hereditary pathology NAMSU", Lviv, Ukraine

Effects of ionizing radiation (IR) is a verified factor in thyroid carcinogenesis. In recent years, several common low-penetrance genes that cause susceptibility to cancer were identified. The special place among those genes belongs to DNA repair genes, which included *XPD* gene. The carrier of polymorphic alleles of this gene increases the risk of breast cancer, gastric cancer, lung cancer, prostate cancer.

The aim of this work is to establish the relationship of polymorphism Lys751Gln of DNA repair gene *XPD* with the risk of thyroid cancer in patients with exposure to IR. The genotyping of polymorphism Lys751Gln of gene *XPD* was carried out in 102 patients with thyroid cancer. For comparison of the data on spontaneous and radiation-associated thyroid cancer and settlement of allele frequencies differences and risk of cancer pathology we used literature data on control groups of Polish and Russian populations. Among patients with thyroid cancer with IR history distribution of genotypes did meet Hardy-Weinberg equation. Among patients with thyroid cancer without IR in history distribution of genotypes probably did not meet Hardy-Weinberg equation. It should be noted, that the values obtained $\chi^2=3.91$ on the verge of critical $\chi^2=3.84$, so the discrepancy found may be random. The basic factor of disparity of genotypes distribution to Hardy-Weinberg equation can be a greater amount of heterozygotes at proportionally less amount of homozygotes of both types in the study group. There was found no association of polymorphisms Lys751Gln of the gene *XPD* with the risk of spontaneous and radiation-associated thyroid cancer in patients of the studied groups. The obtained results for the distribution of genotypes frequencies of *XPD* gene in patients with thyroid cancer are consistent with the compared literature data on the distribution of genotypes frequency of *XPD* gene in Slavic populations.

Key words: *XPD* gene, ionizing radiation, thyroid cancer.

Вступ

Вплив іонізуючого випромінювання (ІВ) вважається верифікованим чинником канцерогенезу щитоподібної залози, однією з найчастіших ендокринних неоплазій. За останні роки ідентифіковано десятки низькопенетрантних поліморфних генів, які можуть брати участь у формуванні онкологічного ризику. Особливе місце серед генів-модифікаторів посідають гени репарації ДНК, до яких належить ген *XPD* [1].

Багатоплановість ролі білка *XPD* у процесах транскрипції та репарації ДНК наголошується значенням поліморфного статусу цього гена у схильності до онкопатології [2]. Носійство поліморфних алелів гена *XPD* збільшує ризик розвитку раку молочної залози [3], раку шлунка [4], раку легенів [5], раку простати [6].

За результатами метааналізу літературних джерел L. Qiu

et al. [3] доходять висновку, що ген *XPD* є низькопенетрантним фактором ризику розвитку раку молочної залози. У дослідженні, проведеному в Китаї, установлено, що деякі поліморфні гетерозиготні варіанти гена *XPD* є протекторними у розвитку раку молочної залози, інші ж пов'язані зі збільшенням ризику захворювання [7]. Разом із тим не виявлено асоціації поліморфізму гена *XPD* з ризиком колоректального раку в польській популяції [8]. У дослідженні А. А. Чумак і співавторів [9] не визначено розбіжностей у розподілі окремих варіантів гена *XPD* у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкоемію залежно від радіаційного анамнезу. У дослідженні авторів [2] установлено, що поліморфні варіанти гена *XPD* пов'язані з підвищеним ризиком виникнення папілярної форми раку щитоподібної залози (РЩЗ), проте необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити одержані результати.

Метою роботи є встановлення взаємозв'язку поліморфізму Lys751Gln гена репарації ДНК *XPD* з ризиком розвитку РЩЗ у хворих із впливом іонізуючого випромінювання в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Визначення поліморфізму Lys751Gln гена *XPD* проведено у 102 хворих на РЩЗ: 26 чоловіків (25 %) і 76 жінок (75 %) у віці від 14 до 78 років на момент встановлення діагнозу (середній вік $(46,5 \pm 14,8)$ року, медіана — 49 років). Вплив ІВ в анамнезі захворювання був наявний у 38 хворих (13 чоловіків і 7 жінок). Ці хворі входили до двох основних груп обстежених: I основна група — учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (УЛНА), 10 хворих: 5 (50 %) чоловіків і 5 (50 %) жінок у віці від 46 до 64 років, середній вік — $(58,0 \pm 6,4)$ року, медіана — 60 років; II основна група — евакуйовані та меш-



канці контрольованих територій, забруднених радіонуклідами, 28 хворих: 7 (24 %) чоловіків і 21 (76 %) жінка у віці від 22 до 67 років, середній вік — (42,4±15,1) року, медіана — 41 рік. Групу порівняння становили хворі на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі — 64 особи, 14 (22 %) чоловіків і 50 (78 %) жінок у віці від 14 до 78 років, середній вік — (46,8±14,7) року, медіана — 49,5 року.

Для порівняння одержаних даних щодо спонтанного та радіаційно-асоційованого РЩЗ і розрахунків відмінностей частот алелів і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо опромінених здорових працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (103 чоловіки і 45 жінок, середній вік — 51,64 року) [10] і осіб польської популяції без онкопатології (36 чоловіків і 64 жінки, медіана — 65 років) [8].

Геномна ДНК екстрагувалась із моноклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК NeoPrep DNA Magnet (Neogene, Україна) згідно з інструкцією виробника. Для визначення поліморфізму гена *XPD* Lys751Gln використовували таку послідовність праймерів: прямий (5'-TCAAACATCCTGTCCCTACT-3') і зворотний (5'-CTGCGATTAAAGGCTGTGGA-3'). Полімераз-

ну ланцюгову реакцію (ПЛР) здійснювали в кінцевому об'ємі 20 мкл, який містив приблизно 20 нг досліджуваної ДНК, 10,0 пмоль кожного праймера, з використанням буфера, наданого виробником. Для ампліфікації використовували набір реагентів для ПЛР ампліфікації ДНК GenPak®PCR Core (Neogene, Україна) згідно з інструкцією виробника.

Визначення частоти поліморфних алелів і відповідності розподілу генотипів оцінювали за рівнянням Харді — Вайнберга. Вираховували частоту алелів і генотипів. Відмінності між частотами алелів у різних групах і в розподілі частот генотипів розраховували з використанням критерію χ^2 з поправкою Йетса на безперервність варіації та точного двостороннього критерію Фішера. Відповідність розподілу частоти генотипів рівновазі Харді — Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваної та емпіричної частоти генотипів. Аналіз проводили базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Статистичну обробку одержаних даних здійснювали з використанням пакета програм Statistica Base

“Basic Statistical Analysis Methods”.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що у групі хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем становить 28,95; 44,74 і 26,31 %. Частота V алеля становила 0,49 ($\chi^2=0,49$; $p>0,05$). У групі хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем становить 31,24; 59,38 і 9,38 %. Частота V алеля становила 0,39 ($\chi^2=3,91$; $p<0,05$).

Узагальнені дані аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом *Lys751Gln* гена *XPD* і його відповідності рівнянню Харді — Вайнберга представлено в табл. 1.

У групі обстежених хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, розподіл генотипів відповідав рівнянню Харді — Вайнберга. Така відповідність спостерігалась як для хворих на РЩЗ, які входили до групи УЛНА, так і для групи хворих на РЩЗ інших категорій потерпілих (евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій), незважаючи на малу чисельність зазначених груп (9,8 і 27,4 % від загальної кіль-

Таблиця 1

Розподіл окремих поліморфізмів *Lys751Gln* гена *XPD*, частота варіантного алеля гена *XPD* і відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді — Вайнберга серед обстежених осіб, абс. (%)

Група	<i>XPD</i> генотип				χ^2
	Lys751Lys	Lys751Gln	Gln751Gln	V алель	
Усі хворі на РЩЗ, n=102	31 (30,39)	55 (53,92)	16 (15,69)	0,43	1,07 $p>0,05$
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=38	11 (28,95)	17 (44,74)	10 (26,31)	0,49	0,49 $p>0,05$
УЛНА, n=10	1 (10,00)	3 (30,00)	6 (60,00)	0,75	0,40 $p>0,05$
Евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України, n=28	10 (35,71)	14 (50,00)	4 (14,29)	0,39	0,06 $p>0,05$
Хворі на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі, n=64	20 (31,24)	38 (59,38)	6 (9,38)	0,39	3,91 $p<0,05$



Розподіл окремих поліморфізмів Lys751Gln гена XPD, частота варіантного алеля гена XPD і відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді — Вайнберга за даними літератури [8; 10–12], абс. (%)

Група	XPD генотип				p
	Lys751Lys	Lys751Gln	Gln751Gln	V алель	
Опромінені здорові працівники Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (доза 0,11–1631,1 мЗв, медіана — 74 мЗв), n=147 [10]	52 (35,7)	68 (46,36)	27 (18,37)	0,41	> 0,05
Особи без онкопатології, Польща, n=100 [8]	42 (42,00)	41 (41,00)	17 (17,00)	0,38	> 0,05
Здорові особи					
Швеція, n=162 [11]	66 (40,7)	72 (44,4)	24 (14,8)	0,37	> 0,05
Велика Британія, n=73 [12]	30 (41,1)	32 (43,8)	11 (15,1)	0,37	> 0,05

кості обстежених відповідно). Навпаки, у групі хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі, яка за чисельністю становила 62,8 % обстежених, розподіл генотипів вірогідно не відповідав рівнянню Харді — Вайнберга (див. табл. 1). Слід зазначити, що одержані значення $\chi^2=3,91$ знаходяться на межі критичного значення $\chi^2_{\text{крит}}=3,84$, тому виявлена невідповідність може мати випадковий характер. Як видно з табл. 1, основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді — Вайнберга може бути більша кількість гетерозигот при пропорційно меншій кількості гомозигот обох типів у дослідженій групі.

Одержані дані порівнювали з даними літератури щодо розподілу генотипів поліморфізмів Lys751Gln гена XPD (табл. 2). Результати аналізу порівняння частот варіантного алеля гена XPD між дослідженими групами та даними літератури [8; 10–12] представлені в табл. 3.

Частота гомозиготних носіїв алеля Gln751Gln (серед усіх інших генотипів) у хворих на РЩЗ, які зазнали дії ІВ, була вірогідно більшою, ніж у хворих на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі (26,31 і 9,38 % відповідно, $\chi^2=5,17$; $p=0,023$). Частота носіїв Gln751Gln серед хворих на РЩЗ УЛНА була надзвичайно високою — 60 %, проте внаслідок нечисельності вибірки до інтерпретації

одержаних результатів слід ставитися з обережністю. Частота цього генотипу в групі потерпілих інших категорій (евакуйовані та мешканці радіа-

ційно забруднених територій) хоча і була більшою, ніж у хворих без впливу ІВ в анамнезі (14,29 і 9,38 % відповідно), проте вірогідно не відрізня-

Таблиця 3

Вірогідність відмінностей частоти варіантного алеля гена XPD Lys751Gln між групами обстежених осіб і даними літератури щодо слов'янських і західноєвропейських популяцій

Група	Частота варіантного алеля гена XPD Lys751Gln	p
Хворі на РЩЗ, які зазнали дії ІВ в анамнезі, n=38	0,49	$p_1=0,28$ $p_2=0,22$ $p_3=0,07$ $p_4=0,11$
Хворі на РЩЗ, УЛНА, n=10	0,75	Не розраховували
Хворі на РЩЗ — евакуйовані та мешканці радіаційно забруднених територій України, n=28	0,39	$p_3=0,77$ $p_4=0,87$
Хворі на РЩЗ без впливу ІВ в анамнезі, n=64	0,39	$p_1=0,78$ $p_2=0,83$ $p_3=0,75$ $p_4=0,80$
Опромінені здорові працівники Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація (доза 0,11–1631,1 мЗв, медіана — 74 мЗв), n=147 [10]	0,41	—
Особи без онкопатології, Польща, n=100 [8]	0,38	—
Здорові особи		
Швеція, n=162 [11]	0,37	—
Велика Британія, n=73 [12]	0,37	—

Примітка. Вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб: p_1 — порівняно з групою здорових опромінених працівників Сибірського хімічного комбінату, Російська Федерація [10]; p_2 — порівняно з групою осіб без онкопатології, Польща [8]; p_3 — порівняно з групою здорових осіб, Швеція [11]; p_4 — порівняно з групою здорових осіб, Велика Британія [12].



лася ($\chi^2=0,11$; $p=0,74$). Причому частоти поліморфного алеля в цих групах були однако-вими ($V=0,39$). Частота гомозиготних носіїв алеля Lys751Lys і гетерозигот Lys751Gln у всіх досліджених групах між собою вірогідно не відрізнялася.

При порівнянні з даними літератури у гомозиготних носіїв мінорних алелів гена XPD Lys751Gln, які зазнали впливу ІВ, не виявлено збільшення ризику розвитку РЩЗ: $OR=1,18$; $p=0,28$ (для порівняння використані дані роботи [10]). В осіб без впливу ІВ в анамнезі носійство гомозиготних мінорних алелів гена XPD Lys751Gln також не асоціюється з ризиком виникнення РЩЗ: $OR=0,52$; $p=0,17$ (для порівняння використані дані роботи [8]).

Висновки

Не виявлено асоціації поліморфізму гена XPD Lys751Gln з ризиком розвитку спонтанного та радіаційно-асоційованого раку щитоподібної залози у групі хворих на рак щитоподібної залози. Одержані результати з розподілу частот генотипів гена XPD у групі хворих на рак щитоподібної залози збігаються з даними літератури з розподілу частот генотипів гена XPD у слов'янських популяціях, з якими було проведено порівняння. Саме це може бути підґрунтям адекватності проведених розрахунків на даному етапі роботи, адже як контрольні були обрані результати дослідження російської та польської популяцій.

Перспективи подальших досліджень. Планується порівняти одержані дані щодо особливостей поліморфізму гена репарації XPD Lys751Gln у хворих і радіаційно-асоційований і спонтанний рак щитоподібної залози з контрольною групою популяції України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adjadj E. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer / E. Adjadj, M. Schlumberger, F. de Vathaire // The

Lancet Oncology. – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 181–190.

2. Ritchie J. E. A Systematic review and analysis of reporting quality of studies of germline genetic variants influencing susceptibility to nonmedullary thyroid cancer / J. E. Ritchie, S. P. Balasubramanian // World Journal of Endocrine Surgery. – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 119–126.

3. XPD Lys751Gln polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 28,709 subjects / L. Qiu, L. Yao, J. Zhang [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2010. – Vol. 124, N 1. – P. 229–235.

4. Ракитин С. С. Поліморфізм генів репарації ДНК XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 339 и XPD 751 при раке желудка / С. С. Ракитин, А. И. Дмитриева, В. В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 35–39.

5. Поліморфізм генів ферментів репарації ДНК у больных раком легкого / Ю. А. Журавлева, В. И. Минина, Р. А. Титов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Прил. 1. – С. 68.

6. Role of DNA repair-related gene polymorphisms in susceptibility to risk of prostate cancer / B. Yang, W. Chen, X. F. Wen [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2013. – Vol. 14 (10). – P. 5839–5842.

7. Polymorphisms in the DNA repair gene ERCC2/XPD and breast cancer risk: a hapmap-based case-control study among Han women in a Chinese less-developed area / W. Tao, W. Haitao, G. Hongyun [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2014. – Vol. 18 (10). – P. 703–710.

8. Sliwinski T. Common polymorphisms in the XPD and hOGG1 genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population / T. Sliwinski // Tohoku J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 218. – P. 185–191.

9. Вплив поліморфізмів генів, що кодують білки репарації ДНК, на ризик розвитку хронічної лімфоцитарної лейкемії в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи / А. А. Чумак, Н. І. Білоус, І. В. Абраменко [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Біологія. – 2010. – Вип. 27. – С. 210–215.

10. Взаимосвязь генного полиморфизма с риском развития злокачественных новообразований в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия / Н. В. Литвяков, М. Б. Фрейдин, Р. М. Тахауов [и др.] // Экологическая генетика. – 2009. – № 4. – С. 23–33.

11. DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma

and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study / G. Capella, G. Pera, N. Sala [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 37, N 37. – P. 1316–1325.

12. Winsley S. L. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer / S. L. Winsley, N. A. Haldar, H. P. Marsh // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60, N 20. – P. 5612–5616.

REFERENCES

1. Adjadj E., Schlumberger M., de Vathaire F. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *The Lancet Oncology* 2009; 10 (2): 181-190.

2. Ritchie J.E., Balasubramanian S.P. A systematic review and analysis of reporting quality of studies of germline genetic variants influencing susceptibility to nonmedullary thyroid cancer. *World Journal of Endocrine Surgery* 2010; 2 (3): 119-126.

3. Qiu L., Yao L., Zhang J., Zhu X.D., Zhao X.M., Xue K., Mao C., Chen B., Zhan P., Yuan H., Hu X.C. XPD Lys751Gln polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 28,709 subjects. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124 (1): 229-235.

4. Rakitin S.S., Dmitrieva A.I., Novitsky V.V. Polymorphism of DNA repair genes XRCC1 280, XRCC1 194, XRCC1 and XPD 339 751 in gastric cancer. *Bulleten sybirskoi meditsyny* 2011; 6: 35-39.

5. Zhuravlyova Yu.A., Minina V.I., Titov R.A., Titov V.A., Verzhbitskaya N.E. Polymorphism of DNA repair enzymes genes in lung cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskyy zhurnal* 2012; 1: 68.

6. Yang B., Chen W., Wen X.F., Liu H., Liu F. Role of DNA repair-related gene polymorphisms in susceptibility to risk of prostate cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14 (10): 5839-5842.

7. Tao W., Haitao W., Hongyun G., Suisheng Yang, Gongjian Zhu, Huan Guo, Lan Wang, Yonghui Li, Kai Yang, Haining Li. Polymorphisms in the DNA repair gene ERCC2/XPD and breast cancer risk: a hapmap-based case-control study among Han women in a Chinese less-developed area. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2014; 18 (10): 703-710.

8. Sliwinski T. Common polymorphisms in the XPD and hOGG1 genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population. *Tohoku J. Exp. Med.* 2009; 218: 185-191.

9. Chumak A.A., Bilous N.I., Kostin I.V., Abramenko N.I., Kostin I.V. Effect



of polymorphisms of genes encoding DNA repair proteins at risk of chronic lymphocytic leukemia in liquidators of the Chernobyl accident. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Biologiya*. 2010; 27: 210-215.

10. Litvyakov N.V., Freydin M.B., Takhauov R.M., Ageeva A.M., Volkov N.M. The relationship of gene polymorphism with the risk of malignancies in

terms of low-intensity radiation exposure. *Ekologicheskaya genetyka* 2009; 4: 23-33.

11. Capella G., Pera G., Sala N., Agudo A., Rico F., Del Giudicce G., Plebani M., Palli D., Boeing H. DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 6 (37): 1316-1325.

12. Winsley S.L., Haldar N.A., Marsh H.P. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2000; 60 (20): 5612-5616.

Надійшла 19.05.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Бажора

УДК [616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-085.273.55-07

Т. С. Заїкіна

ВПЛИВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ МАРКЕРІВ УШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК [616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-085.273.55-07

Т. С. Заїкіна

ВЛИЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

В результате проведенного исследования установлено, что у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в 1-й день инфаркта миокарда имеет место существенное повышение уровней фактора Виллебранда и sCD40-лиганда по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена. На 10-й день инфаркта миокарда происходит значительное снижение уровней фактора Виллебранда и sCD40L во всех группах больных, однако наиболее существенное снижение продемонстрировано в группе больных с сопутствующим сахарным диабетом, которым была проведена фибринолитическая терапия, что свидетельствует о позитивном влиянии фибринолиза на скорость восстановления нормальной функции эндотелия на фоне инсулинорезистентности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, фибринолитическая терапия, фактор Виллебранда, sCD40-лиганд.

UDC [616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-085.273.55-07

T. S. Zaikina

INFLUENCE OF THE FIBRINOLYTIC THERAPY ON THE DYNAMICS OF THE ENDOTHELIAL DAMAGE MARKERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. It is very important to evaluate the influence of the fibrinolytic therapy on the restoration of the endothelial damage markers due to its high prevalence among different methods of treatment.

The **aim** of research was to estimate the influence of the fibrinolytic therapy on the dynamics of sCD40L and Willebrand factor in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus type 2.

Materials and methods. 115 patients with acute myocardial infarction were enrolled in this study. They were divided into 2 groups depending on the presence (n=60) or absence (n=55) of diabetes mellitus. Among these, 15 patients with concomitant diabetes mellitus and 25 patients without it were conducted fibrinolysis. Levels of sCD40L and Willebrand factor were measured in the first and tenth days of myocardial infarction by ELISA.

Results and discussion. Presence of the diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction is associated with higher levels of sCD40L ((3.84±0.03) ng/ml) and Willebrand factor ((2.01±0.03) U/ml) in comparison with patients without carbohydrate metabolism disturbances ((1.54±0.03) U/ml and (3.28±0.06) ng/ml accordingly). By the tenth day levels of these markers decreased in all groups, but the most intense decreasing of Willebrand factor and sCD40L was revealed in patients with concomitant diabetes mellitus after fibrinolysis ((1.59±0.06) U/ml and (2.87±0.14) ng/ml accordingly). It's confirmed positive influence of the fibrinolytic therapy on the restoration of endothelial function.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, fibrinolytic therapy, Willebrand factor, sCD40L.



Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, кожний другий хворий на цукровий діабет 2 типу страждає від гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та його ускладнень (гостра та хронічна серцева недостатність, тромбоемболічні ускладнення, загрозливі для життя порушення ритму) [3; 5; 8].

Серед причин, що обтяжують перебіг ГІМ у хворих на цукровий діабет 2 типу, особливої уваги заслуговують: висока частота мультифокального атеросклерозу, відсутність адекватної реперфузії міокарда після ревазуляризаційних втручань (фібриноліз, черезшкірне коронарне втручання), порушена скоротливість міокарда лівого шлуночка [1], що пояснюються прогресивною природою атеросклеротичного ураження судин, вираженою ендотеліальною дисфункцією, активацією тромбоцитів і порушенням згортання крові на тлі інсулінорезистентності [4; 10]. Це загалом визначає несприятливий річний прогноз порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну [1].

Новим маркером, що провокує процес атеросклеротичного ураження вінцевих судин, прогресування ендотеліальної дисфункції та розвиток внутрішньосудинної запальної реакції, є sCD40-ліганд (sCD40L) [6]. При дестабілізації атеросклеротичної бляшки відбувається виділення ушкодженими ендотеліоцитами та тромбоцитами фактора Віллебранда — ключової ланки системи клітинного та плазмового гемостазу, яка зумовлює формування протромбогенного статусу хворих на ГІМ [2]. За результатами останніх досліджень, саме на нього покладається відповідальність за розвиток рестенозів після ревазуляризаційних втручань і повторних тромботичних ускладнень [9].

Широке впровадження нових ревазуляризаційних ме-

тодик (первинного коронарного втручання) в лікувальну тактику хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу дещо поліпшило стан існуючої проблеми [9]. Проте висока вартість і відсутність розвиненої логістичної мережі обмежують використання первинних коронарних втручань навіть у великих обласних центрах. Саме тому фібринолітична терапія і досі залишається чи не найдоступнішим методом первинної ревазуляризації, яку можна виконати навіть на догоспітальному етапі [7]. При цьому питання взаємозв'язку запальної реакції, вираженості атеросклеротичного процесу та тромбоутворення у хворих на гострий інфаркт міокарда в умовах інсулінорезистентності та їх динаміка під впливом фібринолітичної терапії досліджене недостатньо.

Мета дослідження — оцінка впливу фібринолітичної терапії на динаміку рівнів маркерів ушкодження ендотелію — фактора Віллебранда та sCD40L у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 115 хворих, серед яких 49 (42,6 %) жінок і 66 (57,4 %) чоловіків. Усіх хворих було розподілено на групи: 1а групу утворили 15 хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу, яким було проведено фібринолітичну терапію (серед них 3 чоловіки і 12 жінок, середній вік — $(64,73 \pm 2,46)$ року); 1б групу — 45 хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу, яким не проводили фібринолітичну терапію (серед них 24 чоловіки і 21 жінка, середній вік — $(68,49 \pm 1,52)$ року); 2а групу утворили 25 хворих на ГІМ без цукрового діабету 2 типу, які одержали фібринолітичну терапію (серед них 18 чоловіків і 7 жінок, середній вік — $(60,60 \pm 1,97)$ року); 2б групу — 30 хво-

рих на ГІМ без цукрового діабету 2 типу, яким фібринолітичну терапію не проводили (серед них 21 чоловік і 9 жінок, середній вік — $(67,77 \pm 1,59)$ року). Середня тривалість больового синдрому до початку фібринолізу становила 3 год 20 хв. Як фібринолітичний препарат використовували Стрептокіназу й Альтеплазу. Стрептокіназу вводили дозою 1,5 млн МО внутрішньовенно краплинно на ізотонічному розчині хлориду натрію протягом 60 хв, Альтеплазу — дозою 15 мг внутрішньовенно болюсно, потім внутрішньовенно краплинно дозою 0,75 мг/кг протягом 30 хв і дозою 0,5 мг/кг протягом наступних 60 хв.

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», базуючись на клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріях.

Дизайн дослідження погоджено з експертною комісією з етики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, включені до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь. Учасникам дослідження двічі на 1-й і на 10-й день інфаркту міокарда проведено взяття 5 мл крові у базальних умовах і визначено рівень фактора Віллебранда методом імуноферментного аналізу з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Technolone (Австрія) та рівень sCD40L із застосуванням комерційної тест-системи виробництва фірми YH Biosearch Laboratory (Китай) на імуноферментному аналізаторі "Lab-line-90" (Австрія).

Математичну комп'ютерну обробку результатів виконано



**Динаміка рівня sCD40L на 1-й і 10-й день
від початку інфаркту міокарда
залежно від обраної тактики лікування, нг/мл, M±m**

Хворі на гострий інфаркт міокарда	1-й день ГІМ	10-й день ГІМ	Темп зниження
Із супровідним цукровим діабетом 2 типу, n=60			
з тромболізисом, n=15	3,84±0,03*	2,87±0,14*	-1,03 (-26,4 %)
без тромболісису, n=45		3,13±0,04*	-0,69 (-18,1 %)
Без цукрового діабету 2 типу, n=55			
з тромболізисом, n=25	3,28±0,06*	2,37±0,08*	-1,04 (-30,4 %)
без тромболісису, n=30		2,49±0,08*	-0,68 (-21,5 %)

Примітка. У табл. 1, 2: * — p<0,01.

за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel та програмного пакета "Statistica 6.0" (StatSoft Inc, США).

Для порівняльного аналізу вибірок, що підлягали нормальному розподілу, використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середньої арифметичної величини (M) і похибки середньої (m) та Т-критерій Стьюдента задля оцінки імовірності й рівня достовірності результатів (p). Достовірно значущим вважалося значення p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з даних матеріалів табл. 1, у хворих на 1-й день ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу виявлено суттєве підвищення рівнів sCD40L до (3,84±0,03) нг/мл порівняно з хворими без супровідного порушення вуглеводного обміну — (3,28±0,06) нг/мл (p<0,01). Одержані результати демонструють, що у хворих в умовах гострої оклюзії вінцевої артерії на тлі інсулінорезистентності наявна більш значна активація запальної судинної реакції порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну.

Через 10 днів у всіх обстежених хворих спостерігалось зниження рівня sCD40L, але динаміка згасання судинного запалення різнилась залежно від наявності порушень вуглеводного обміну й обраної тактики лікування. У хворих із супровідним цукровим діабетом 2 типу рівень sCD40L на 10-й день у середньому знизився лише на 18,1 % — до (3,13±0,04) нг/мл, тимчасом як у хворих без цукрового діабету — на 21,5 % — до (2,49±0,08) нг/мл. Проведення фібринолітичної терапії значно пришвидшило нормалізацію функціонального стану ендотелію в обох групах хворих на ГІМ, рівень sCD40L у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу знизився в середньому на 26,4 % — до

(2,87±0,14 нг/мл), а у хворих на ГІМ без порушень вуглеводного обміну — на 30,4 % — до (2,37±0,08) нг/мл (p<0,01).

Подібну тенденцію було виявлено і в динаміці рівня фактора Віллебранда (табл. 2). Спостерігалось значне підвищення рівня цього показника у хворих на 1-й день ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу — (2,01±0,03) ОД/мл порівняно із хворими без порушення вуглеводного обміну — (1,54±0,03) ОД/мл (p<0,01). На 10-й день ГІМ відбувалося зниження рівня цього показника в усіх групах хворих. Проте у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу, яким було проведено фібриноліз, відбувається більш суттєве зниження рівня фактора Віллебранда на 26,4 % — до (1,59±0,06) ОД/мл порівняно із хворими без порушення вуглеводного обміну — на 22,1 %

— до (1,20±0,03) ОД/мл (p<0,01).

Отже, на 10-й день ГІМ у всіх обстежених хворих відбулося зниження рівнів фактора Віллебранда та sCD40L, що свідчить про поступове відновлення функції ендотелію. Установлено, що проведення фібринолітичної терапії у хворих на ГІМ із супровідним цукровим діабетом 2 типу значно поліпшує стан ендотелію порівняно з хворими, яким фібриноліз не проводили.

Висновки

1. Установлено, що на 1-й день гострого інфаркту міокарда наявні підвищені рівні фактора Віллебранда та sCD40L, які більше виражені у хворих із супровідним цукровим діабетом 2 типу — (2,01±0,03) ОД/мл та (3,84±0,03) нг/мл відповідно, ніж у хворих без нього — (1,54±0,03) ОД/мл та (3,28±

Таблиця 2

**Динаміка рівня фактора Віллебранда
на 1-й і 10-й день від початку інфаркту міокарда
залежно від обраної тактики лікування, ОД/мл, M±m**

Хворі на гострий інфаркт міокарда	1-й день ГІМ	10-й день ГІМ	Темп зниження
Із супровідним цукровим діабетом 2 типу, n=60			
з тромболізисом, n=15	2,01±0,03*	1,59±0,06*	-0,42 (-26,4 %)
без тромболісису, n=45		1,71±0,04*	-0,3 (-17,5 %)
Без цукрового діабету 2 типу, n=55			
з тромболізисом, n=25	1,54±0,03*	1,20±0,03*	-0,34 (-22,1 %)
без тромболісису, n=30		1,37±0,04*	-0,17 (-11,0 %)



±0,06) нг/мл відповідно, що свідчить про наявність більш вираженої запальної судинної реакції та формування протромбогенного статусу у хворих із цукровим діабетом 2 типу на тлі гострої оклюзії вінцевої артерії.

2. На 10-й день від початку гострого інфаркту міокарда у хворих відбувається зниження рівнів фактора Віллебранда та sCD40L незалежно від наявності або відсутності супровідного цукрового діабету 2 типу, що є проявом поступового відновлення функції ендотелію та зменшення коагуляційного потенціалу крові.

3. Проведення фібринолітичної терапії у хворих із супровідним цукровим діабетом 2 типу значно пришвидшує темпи зниження рівня фактора Віллебранда та sCD40L, що демонструє її позитивний вплив на стан ушкодженого ендотелію.

Перспектива подальших досліджень. У подальшому планується визначити залежність рівня sCD40L і фактора Віллебранда у хворих на гострий інфаркт міокарда із супровідним цукровим діабетом 2 типу від терміну початку фібринолітичної терапії та її вплив на частоту розвитку ускладнень гострого періоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания* / Ю. А. Беленькова, Е. В. Тавлуева, В. Н. Каретникова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – № 5 (97). – С. 17–24.

2. *Кельмамбетова З. Р. Влияние абдоминального ожирения на состояние системы гемостаза и системного воспаления при остром инфаркте миокарда* / З. Р. Кельмамбетова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2013. – Т. 16, № 4 (64). – С. 70–74.

3. *Обрезан А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как осо-*

бое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // *Международный эндокринологический журнал*. – 2010. – № 4. – С. 18–22.

4. *Петина М. М. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа* / М. М. Петина, Г. Н. Гороховская, А. И. Мартынов // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 2 (88). – С. 32–36.

5. *Ранні ускладнення після операції аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутнім цукровим діабетом* / О. Й. Жарінов, В. В. Студнікова, О. П. Надорак [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2014. – № 2. – С. 55–61.

6. *Кадикова О. І. Значення sCD40L у прогнозуванні розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та артеріальну гіпертензію* / О. І. Кадикова // *Проблеми ендокринної патології*. – 2012. – № 4. – С. 36–40.

7. *Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST* : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. – К., 2014.

8. *Клініко-статистичні та клініко-функціональні показники у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда при супутньому цукровому діабеті* / В. О. Шумаков, І. Е. Малиновська, Л. П. Терешкевич [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – № 1. – С. 33–36.

9. *Doron A. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting* / D. Aronson, Elazer R. Edelman // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2010. – N 11 (1). – P. 75–86.

10. *The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Task Force Members* / L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2013. – Vol. 34 (39). – P. 3035–3087.

REFERENCES

1. *Belenkova Yu.A., Tavluева E.V., Karetnikova V.N., Ziykov M.V., Kashtalap V.V., Ganyukov V.N., Barbarash O.L. Prognosis of patients with myocardial infarction with ST-segment elevation depending on the availability of type 2 diabetes and selected tactics of the acute period of the disease. Rossiy-*

skiy kardiologicheskii zhurnal 2012; 5 (97): 17-24.

2. *Kelmambetova Z.R. Influence of abdominal obesity on the hemostatic system and systemic inflammation in acute myocardial infarction. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik* 2013; 4 (64): 70-74.

3. *Obrezan A.G., Bitsadze R.M. Structure of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, as a special condition of the myocardium. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal* 2010; 4: 18-22.

4. *Petina M.M., Gorohovskaya G.N., Martynov A.I. Endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2011; 2 (88): 32-36.

5. *Zharinov O.Y., Studnikova V.V., Nadorak O.P., Mykhalev K.O., Epanchintseva O.A., Todurov B.M. Early complications after coronary artery bypass grafting surgery in patients with coronary heart disease and concomitant diabetes. Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* 2014; 2: 55-61.

6. *Kadikova O.I. The value of sCD40L in predicting of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes and hypertension. Problemy endocrinnoyi patolohiyi* 2012; 4: 36-40.

7. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy N 455 vid 02.07.2014 roku "Unified clinical protocol of urgent, primary, secondary (specialized) and tertiary (high-specialized) medical care and rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with elevation segment ST"*. Kyiv, 2014.

8. *Shumakov V.O., Malinovska I.E., Tereshkevych L.P., Voloshyna O.V., Kisilevych L.F. Clinico-statistical and clinico-functional performance in patients with acute myocardial infarction with concomitant diabetes. Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* 2013; 1: 33-36.

9. *Doron A., Elazer R. Edelman. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. Review of Endocr. Metab. Disord* 2010; 11 (1): 75-86.

10. *Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur. Heart J* 2013; 34 (39): 3035-3087.

Надійшла 28.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. О. Тарабрін



М. Э. Запольский¹, М. Н. Лебедюк, Н. Б. Прокофьева, В. И. Хрущ

МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА, КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

¹ Одесский областной кожно-венерологический диспансер, Одесса, Украина,
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.511-022.7:578.825.11

М. Э. Запольский¹, М. Н. Лебедюк, Н. Б. Прокофьева, В. И. Хрущ

МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА, КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

¹ Одесский областной кожно-венерологический диспансер, Одесса, Украина,
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Рассматриваются молекулярные и иммунологические аспекты роли вируса простого герпеса (ВПГ) в развитии многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ). Приведены новые данные, показывающие определяющую роль аутоиммунных Т-клеток, активированных инфекцией ВПГ, в патогенезе герпес-ассоциированной МЭЭ. Под нашим наблюдением было 82 пациента (38 мужчин и 44 женщины в возрасте от 18 до 65 лет) с МЭЭ. Результаты показали, что в этиопатогенезе МЭЭ большое значение имеет ВПГ. Были определены клинические, лабораторные и морфологические различия между инфекционно-аллергической (ассоциированной с ВПГ) и токсико-аллергической (лекарственной) МЭЭ. Полученные результаты позволили нам предположить, что эти формы можно рассматривать как не одну, а разные нозологические единицы.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, вирус простого герпеса, аутоиммунные Т-клетки.

UDC 616.511-022.7:578.825.11

M. E. Zapolskiy¹, M. N. Lebedyuk, N. B. Prokofyeva, V. I. Khrushch

ERYTHEMA MULTIFORME, CAUSED BY HERPES SIMPLEX VIRUS 1, 2 (HSV-1, 2) AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM IN DERMATOLOGY

¹ The Odessa Regional Dermato-Venereological Dispensary, Odessa, Ukraine,
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Erythema multiforme (EM) is a clinical enigma which reflects the broad morphological spectrum of the lesions. There is molecular and immunological evidence that herpes simplex virus (HSV) causes some EM lesions (herpes-associated EM).

The **aim** of our research was to analyze the clinical manifestations and anamnesis of patients with erythema multiforme associated with HSV infection.

We studied 82 patients (38 men and 44 women aged 18 to 65 years) with erythema multiforme. All patients had a history of recurrent forms of herpes simplex infection. In most of patients EM was associated with activation of the herpes virus infection on the skin or mucous membranes. The diagnosis of HSV infection was confirmed by ELISA test and by the polymerase chain reaction. The clinical, laboratory and morphological differences between infectious-allergic (herpes simplex-associated) and toxic-allergic (drug) multiform exudative erythema was identified. Our results suggest these forms most probably are of different nosological units rather than a single disease. Our data suggest that autoimmune T-cells triggered by HSV infection play decisive role in pathogenesis of herpes-associated erythema multiformis.

Key words: erythema multiforme, herpes simplex virus, autoimmune T-cells.

Вирус герпеса при герпес-индуцированных заболеваниях не выступает в качестве основного этиологического фактора, а является лишь пусковым звеном в развитии патологического процесса. К данной группе заболеваний сегодня можно отнести многоформную экссудативную эритему (МЭЭ), лимфопролиферативные синдромы, атеро-

склероз, некоторые разновидности аритмий и артериальной гипертензии, рассеянный склероз, тромбоцитопении, ряд онкологических процессов. Очевидно, по мере развития вирусологии и общемедицинских знаний к герпес-индуцированным процессам будут отнесены и другие нозологии. Уже сегодня синдром Стивенса — Джонсона рас-

сматривают как тяжелое проявление МЭЭ с возможной вирусной этиологией, имеются сообщения о герпесвирусных поражениях поджелудочной железы, печени с последующим развитием метаболического синдрома и сахарного диабета, описаны целый ряд психоневротических расстройств, индуцированных герпетическим повреждением



структур головного мозга, и другие заболевания [2; 3; 5; 6].

Многоформная эксудативная эритема — острое рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек, представляет актуальную проблему дерматологии и инфектологии [1; 2; 6]. Клиническая картина заболевания характеризуется папулезной сыпью, которая постепенно приобретает вид «мишеней» за счет центробежного увеличения элементов и разрешения в центре. Вначале элементы имеют в диаметре 2–3 мм и за один-два дня увеличиваются до 1–3 см или более. У пациентов могут быть пятна, пустулы, пузыри, реже встречаются геморрагии. Локализация сыпи при МЭЭ — лицо, слизистые оболочки, разгибательная поверхность конечностей, тыльные стороны кистей и стоп, ладони, подошвы, туловище. Сыпь имеет фиолетовый оттенок, связанный с преобладанием мононуклеарных клеток в воспалительном инфильтрате. Течение МЭЭ острое, наблюдается склонность к рецидивам [2; 4; 6].

Морфологический субстрат МЭЭ — моноцитарный (лимфоцитарный) инфильтрат вокруг сосудов, с небольшой примесью эозинофилов или нейтрофилов. В базальном слое наблюдается внутри- и внеклеточный отек, эпидермис может отслаиваться с образованием пузыря, покрывку которого образуют все слои эпидермиса. Поэтому вначале покрывка может сохраняться неповрежденной даже при большом диаметре пузыря. Могут встречаться экстравазаты, которые внешне проявляются геморрагическими элементами. Патогистологическое исследование может быть необходимо, если клиническая картина МЭЭ представлена в основном пузырями. Мазки-отпечатки позволяют исключить акантолиз, характерный для

пузырчатки, а малое число эозинофилов в пузырьной жидкости снижает вероятность наличия герпетического дерматита и буллезного пемфигоида [1; 4; 6].

Этиологические факторы МЭЭ разнообразны и в половине случаев остаются неизвестными. Недостаточно знаний также о патогенезе МЭЭ. У пациентов с этим диагнозом имеет место пусковой фактор, инициирующий механизм иммунной реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа. Пусковые факторы делят на две группы: аллергены медикаментозной, пищевой и другой природы, которые вызывают токсико-аллергическую разновидность дерматоза, и инфекционные — вирусы, бактерии, простейшие, которые становятся причиной инфекционно-аллергической формы МЭЭ. В пользу инфекционно-аллергической формы МЭЭ свидетельствует наличие продромального периода, склонность к сезонности высыпаний, хроническое рецидивирующее течение [4].

По данным ряда авторов, до 70–80 % МЭЭ вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) [1–3; 6]. Положительная динамика клинических проявлений МЭЭ в результате лечения больных противовирусными препаратами подтверждает связь этого заболевания с герпесом. Возможно, вирус играет роль триггерного фактора в развитии МЭЭ, и взаимодействие вируса с мононуклеарными клетками периферической крови, эндотелиальными клетками сосудов кожи и кератиноцитами отражает патогенез герпес-ассоциированной МЭЭ (ГАМЭЭ) [1]. Предполагается постоянное антигенное раздражение компонентами ВПГ, следствием чего является изменение реактивности макроорганизма по типу гиперчувствительности замедленного типа, а также развитие аллергической реакции

по иммунокомплексному типу [1; 6]. Таким образом, ГАМЭЭ представляет собой смешанную реакцию гиперчувствительности с иммунокомплексным компонентом той или иной степени выраженности. Для ГАМЭЭ характерно повышение суммарных IgG (за счет специфического гуморального ответа на ВПГ), снижение числа NK-клеток, резкое повышение интерферона-гамма и трансформирующего фактора роста-бета, а также интерлейкинов, в частности ИЛ-4 и ИЛ-6 [5]. Повышение уровня циркуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов обуславливает определенные иммунные сдвиги. Степень тяжести заболевания в первую очередь зависит от выраженности нарушений иммунитета, который контролирует латентное состояние ВПГ в организме человека [1; 2; 6].

В ряде публикаций отмечено, что инфекционно-аллергическая форма МЭЭ имеет свои отличия от токсико-аллергической (лекарственной — ЛМЭЭ). Однако в доступной литературе нет полной систематизации клинических и анамнестических особенностей ГАМЭЭ. Поэтому **целью** нашего исследования был анализ клинических проявлений и анамнеза больных МЭЭ, связанной с инфекцией ВПГ.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 82 пациента с ГАМЭЭ (38 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст (43,4±11,5) лет. У всех пациентов в анамнезе установлены рецидивирующие формы герпеса. При этом непосредственный рецидив МЭЭ у большинства пациентов был связан с активацией герпесвирусной инфекции на коже либо слизистых оболочках.

Диагноз герпеса устанавливали по клиническим проявле-



ниям и анамнезу с обязательным лабораторным подтверждением. Диагноз инфекции ВПГ подтверждался на основании выявления антигенов и антител (ВПГ-1 и ВПГ-2) методом иммуноферментного анализа, в тест-системе «Герпес-скрин» (Ниармедик плюс, Российская Федерация), а также с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) (*in house*). Мы использовали ПЦР-праймеры, специфичные для *Herpes simplex*, тип 2 — 5'-GTA-CAGACCTTCGGAGG-3' и 5'-CGCTTCATCATGGGC-3'. Режим амплификации (40 циклов): 94 °C — 30 с, 60 °C — 40 с, 72 °C — 50 с на амплификаторе «Терцик» (Российская Федерация). Ампликон размером 227 нуклеотидных пар выявляли электрофорезом в геле агарозы с этидия бромидом.

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обращении больного к дерматологу МЭЭ была диагностирована в 71,9 % случаев (59 пациентов), в 12,2 % случаев (10 человек) подозревали токсидермию, в 7,3 % случаев (6 больных) — пузырчатку. Среди предварительных диагнозов также отмечали экзему, стрептостафилодермию, аллергический дерматит.

В патологический процесс вовлекались слизистая оболочка ротовой полости и красная кайма губ у 78 (95,1 %) пациентов, слизистая оболочка и кожа половых органов у 48 (58,5 %) пациентов, кожа верх-

них и нижних конечностей у 56 (68,2 %) пациентов, кожа туловища у 9 (10,9 %) пациентов. Чаще патологический процесс носил симметричный характер. Первичным морфологическим элементом были папулы, везикулы и/или пузыри с прозрачным, реже геморрагическим содержимым, плотной крышкой, располагающиеся на гиперемизованном, реже на неизмененном фоне. Буллезные элементы во всех случаях имели правильно-округлую форму с более выраженной гиперемией в центральной части, что придавало высыпаниям характерный внешний вид, феномен «птичьего глаза». Нередко высыпания проявлялись уртикарными и/или папулезными элементами. Пузыри сохранялись несколько дней, при их вскрытии формировались эрозивно-язвенные дефекты. В большинстве случаев, помимо типичных для МЭЭ буллезных элементов, можно было обнаружить не полностью разрешившиеся герпетические везикулы.

Для определения степени тяжести течения МЭЭ у пациентов мы руководствовались критериями, представленными в табл. 1. Учитывались количество буллезных элементов и их размеры, поражение слизистых оболочек рта, гениталий, кожных складок, повышение температуры тела.

Так, первоначальное поражение слизистой оболочки полости рта имело место у 68 (82,9 %) больных, последую-

щее поражение кожи наблюдалось у 79 (96,3 %) пациентов. У 3 (3,7 %) пациентов при МЭЭ поражалась только кожа кистей и стоп, процесс протекал на фоне активации генитального герпеса. В 2 (2,4 %) случаях отмечено вовлечение в патологический процесс конъюнктивы, слизистой оболочки носа, глотки, пищевода.

В тяжелых случаях у 16 (19,5 %) больных МЭЭ носила распространенный характер или трансформировалась в часто рецидивирующую форму, устойчивую к стандартным методам лечения. Такое течение заболевания наблюдалось у ослабленных пациентов, как правило, не получавших в прошлом противогерпетическую терапию.

Ухудшению течения ГАМЭЭ, ее трансформации в часто рецидивирующие формы у 3 (3,7 %) больных способствовало нарушение диеты, у 4 (4,9 %) — употребление алкоголя на фоне активации герпетической инфекции. Кроме того, имели место нерациональная наружная терапия — использование йода у 2 (2,4 %) пациентов и закапывание глаз альбуцидом у 1 (1,2 %) пациента. Большинство пациентов данной группы обращали внимание на наличие зуда, уртикарных и/или пруригинозных элементов в течение нескольких дней до появления пузырных высыпаний.

Известно, что МЭЭ, ассоциированная с герпесом, имеет два периода развития: продромальный (период актива-

Таблица 1

Критерии определения степени тяжести многоформной экссудативной эритемы

Показатель	Степень тяжести			
	Легкая	Средняя	Среднетяжелая	Тяжелая
Количество буллезных элементов	3–5	6–15	16–25	Более 25
Поражение слизистой оболочки полости рта	1–2	3–5	6–8	Более 8
Поражение слизистой оболочки гениталий	1–2	3–5	6–8	Более 8
Размер буллезных элементов, см	0,3–0,5	0,6–0,8	0,9–1,0	Более 1,0
Повышение температуры тела, °C	37,0–37,5	37,3–38,0	38,0–39,0	Более 38,5
Поражение складок	Нет	Нет	Нет	Есть



ции герпесвирусного процесса) и буллезный (период разгара МЭЭ). Отмечено, что в первой фазе МЭЭ часто начинается с нетипичных высыпаний, вводя клинициста в заблуждение при постановке диагноза. Пациенты предъявляют жалобы на зуд, жжение, сопровождающиеся эксориациями, папулезными и/или уртикарными поражениями. При этом зуд и неспецифические высыпания могут существовать несколько дней до характерных высыпаний и оставаться единственным признаком основного заболевания.

У обследованных больных ГАМЭЭ развивалась на фоне активации герпетического процесса, проявлялась характерными пятнисто-папулезными, буллезными высыпаниями в виде «мишени» на коже и слизистых оболочках. При сборе анамнеза и осмотре пациентов легко устанавливалась клиническая взаимосвязь основного заболевания (МЭЭ) с обострением лабиального или генитального герпеса. На фоне генитального герпеса МЭЭ развивалась у 39 (47,6 %) пациентов, находившихся под нашим наблюдением, а у 43 (52,4 %) пациентов заболевание развилось на фоне экстрагенитальных форм герпеса. У большинства пациентов на красной кайме губ или в области гениталий сохранялись герпетические везикулы, постгерпетические корочки, пигментации. Процесс, как правило, начинался остро, после непродолжительного продромального периода. На ранних стадиях заболевания пациенты основной и сравнительной групп предъявляли жалобы на кожный зуд — 27 (32,9 %), миалгии — 14 (17,1 %), покалывание в области глаз — 11 (13,4 %), повышение температуры тела — 9 (10,9 %), головные боли — 7 (8,5 %), боли в суставах — 4 (4,9 %).

Герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема имела рецидивирующее течение, периоды обострения заболевания часто совпадали с активацией герпетического процесса либо развивались через несколько дней после появления герпетических везикул. Так, одновременное начало экстрагенитального герпетического процесса и МЭЭ наблюдалось в 6,9 % случаев, а активация генитального герпеса и МЭЭ — в 15,4 % случаев, то есть генитальные формы герпеса способствовали более быстрому и агрессивному началу ГАМЭЭ. Пик активности ГАМЭЭ приходился на 2–5-й день рецидива генитального/экстрагенитального герпеса. Именно в этот период ГАМЭЭ развивалась у 86,0 и 79,4 % пациентов соответственно (табл. 2).

С первых дней заболевания элементы сыпи имели тенденцию к периферическому росту и западению в центральной части. Папулы размещались фокусно, но позже сливались между собой, образуя кольца, дуги на фоне красно-свищной эритемы. У 65 (79,3 %) пациентов, находившихся под нашим наблюдением, к 4–7-му дню заболевания экссудация папул усиливалась, что способствовало появлению везикул и пузырей с серозным, серозно-гнойным, а иногда с геморрагическим содержимым. Сыпь располагалась симметрично в виде «мишени» (*erythema iris*). Излюбленной локализацией сыпи были слизистые оболочки ротовой полости и

гениталий, красная кайма губ (часто рядом с герпетическими высыпаниями), лицо, разгибательные поверхности предплечий, голени, бедра, область гениталий, тыльные и ладонные поверхности кистей, реже стопы.

У некоторых пациентов (5 больных — 6,1 %) наблюдались атипичные формы ГАМЭЭ. Очаги поражения имели плохо очерченные границы, высыпания локализовались на запястьях, локтях, коленях, слизистых оболочках глаз. В ротовой полости образовывались глубокие эрозии, процесс осложнялся вторичной инфекцией. Иногда при ГАМЭЭ первично в патологический процесс вовлекалась кожа гениталий с последующим поражением конечностей. На начальном этапе формировались папулезные элементы со склонностью к слиянию и последующему эрозированию. У 9 (10,9 %) пациентов высыпания начинались со сгруппированных герпетических везикул в области наружного листка крайней плоти. Позже, к 3–5-му дню появлялись множественные округлые пятна, папулы, пузыри на коже полового члена, мошонки, конечностей. Заболевание приходилось дифференцировать с синдромом Рейтера, буллезной формой токсидермии, герпетиформным дерматитом Дюринга.

Учитывая вышеизложенное, проблема герпес-ассоциированных и герпес-индуцированных заболеваний сегодня остается чрезвычайно актуальной, возникает необходимость

Таблица 2

Соотношение сроков обострения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы и герпетической инфекции, абс. (%)

Дни активации герпетической инфекции	ГАМЭЭ + ВПГ-1, n=43	ГАМЭЭ + ВПГ-2, n=39
Одновременное начало	3 (6,9)	6 (15,4)
2–3-й	28 (65,1)	24 (61,5)
4–5-й	9 (20,9)	7 (17,9)
7–10-й	3 (6,9)	2 (5,1)



**Дифференциальная диагностика герпес-ассоциированной
и лекарственной многоформной экссудативной эритемы**

Показатель	ГАМЭЭ	ЛМЭЭ
Этиология	ВПГ-1, 2	Медикаменты
Течение заболевания	Острое, саморазрешающее, рецидивирующее, возникает через 5–20 дней после вспышки герпетических высыпаний	Острое, саморазрешающее, нерезидивирующее, предшествующие герпетические высыпания отсутствуют
Продрома	Не характерна, но возможна	Всегда имеет место
Локализация, характер сыпи	Дистальные отделы конечностей, характерна сыпь в виде «мишеней»	Дистальные отделы конечностей, лицо, сыпь в виде «мишеней» редко, чаще буллезная
Вовлечение слизистых оболочек	Незначительное	Значительное
Общие симптомы	Невыраженные	Выраженные
Осложнения	Постгерпетическая невралгия	Пневмония, почечная недостаточность
Смертность	Нет	5–15 %
Гистология	Фокальный некроз кератиноцитов, выраженный отек, мононуклеарный инфильтрат, преимущественно состоящий из CD4+ Т-лимфоцитов	Экстенсивный некроз кератиноцитов, менее выраженный отек, мононуклеарный инфильтрат, преимущественно состоящий из CD8+ Т-лимфоцитов
Лабораторная диагностика	ДНК ВПГ-1, 2 обнаруживается с помощью ПЦР в очагах поражения, интерферон-гамма обнаруживается при иммуногистохимии	ДНК ВПГ-1, 2 не обнаруживается с помощью ПЦР в очагах поражения, фактор некроза опухоли-альфа обнаруживается при иммуногистохимии
Лечение	Включение противовирусных препаратов в комплекс противовоспалительной и детоксикационной терапии	Противовоспалительная и детоксикационная терапия
Профилактика	Профилактика инфицирования ВПГ-1 и ВПГ-2	Профилактика лекарственной болезни и аллергии

дальнейшего изучения этиологической роли вируса герпеса в развитии соматической и психосоматической патологии человека. На основании обзора литературы и собственных исследований нами были определены различия между инфекционно-аллергической, в данном случае ГАМЭЭ, и токсико-аллергической — ЛМЭЭ, которые отражены в табл. 3 [5; 6]. Имеются явные клинические, анамнестические, лабораторные и морфологические отличия, которые позволяют считать эти заболевания скорее разными нозологическими единицами, чем формами одного заболевания. Это понимание поможет правильно осуществить лечение и профилактику данных тяжелых дерматозов, имеющих боль-

шое медико-социальное значение.

Выводы

1. В этиопатогенезе многоформной экссудативной эритемы, помимо токсико-аллергических факторов, большое значение отводится герпесвирусным инфекциям (преимущественно 1–2-му типам).

2. Периоды обострения герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы совпадают с эпизодами активации лабиального и генитального герпеса.

3. Предлагаемый дифференциально-диагностический алгоритм позволяет на ранних стадиях выявить герпес-индуцированные процессы и своевременно назначить этиопатогенетическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Запольский М. Э.* Герпесвирусные заболевания (альфа-, бета-, гамма-, подгруппы) / М. Э. Запольский. – Одесса : Фотосинтетика, 2010. – 285 с.
2. *Запольский М. Э.* Многоформная экссудативная эритема, ассоциированная с герпесвирусом. Эпидемиология и патогенетически обоснованная терапия / М. Э. Запольский // Клиническая иммунология, аллергология и инфектология. – 2012. – № 8 (57). – С. 52–56.
3. *Запольский М. Э.* Особенности терапии герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы / М. Э. Запольский // Дерматология и венерология. – 2012. – № 4 (58). – С. 70–75.
4. *Мавров Г. И.* Комплексный метод лечения больных многоформной экссудативной эритемой, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией, с учетом клинических и лабораторных критериев / Г. И. Мавров, М. Э. Запольский // Украинський журнал



дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 29–37.

5. Сорокина Е. В. Клинико-иммунологические особенности эритем, иммунологические маркеры как основа для оптимизации диагностики и терапии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / Е. В. Сорокина. – М., 2014. – 310 с.

6. Erythema Multiforme: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment / F. Samim, A. Auluck, C. Zed, P. M. Williams // Dental Clinics of North America. – 2013. – Vol. 57 (4). – P. 583–596.

REFERENCES

1. Zapolskiy M.E. Herpesvirusnye zbolevaniya (alfa-, beta-, gamma - podgruppy) [Herpesvirus diseases (alpha, beta, gamma, subgroups), scien-

tific edition]. Odessa, Fotosyntetika, 2010. 285 p.

2. Zapolskiy M.E. Herpes virus associated erythema multiforme. Epidemiology and pathogenetically grounded therapy. *Klinicheskaya immunologiya, allergologiya i infektologiya* 2012; 8 (57): 52-56.

3. Zapolskiy M.E. The peculiarities of therapy of herpes associated erythema multiforme. *Dermatologiya i venerologiya* 2012; 4 (58): 70-75.

4. Mavrov G.I., Zapolskiy M.E. Complex method of treatment of patients with exudative erythema multiforme associated with herpesvirus infection, taking into account the clinical and laboratory criteria. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii* 2013; 3 (50): 29-37.

5. Sorokina E.V. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti eritem, immunologicheskie marker kak osnova dlya optimizatsii diagnostiki i terapii: dissertatsiya ... doctora med. nauk: 14.01.10.* [Clinical and immunological features of erythemas, immunological markers as a basis for optimization of diagnostics and therapy: PhD thesis: 14.01.10]. Moscow, 2014. 310 p.

6. Samim F., Auluck A., Zed C., Williams P.M. Erythema Multiforme: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Dental Clinics of North America* 2013; 57 (4): 583-596.

Поступила 6.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан

УДК 618.13-007.274-089-072.1:615.84:575.174-015.3

В. М. Запорожан, А. Г. Волянська, І. З. Гладчук,
В. Г. Марічереда, Ю. Ю. Петровський

ВПЛИВ НОСІЙСТВА ПОЛІМОРФНИХ АЛЕЛІВ ГЕНІВ MMP1-1607insG, VEGFA/C634G І COL2A1/6846C>A НА СПАЙКОУТВОРЕННЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.13-007.274-089-072.1:615.84:575.174-015.3

В. Н. Запорожан, А. Г. Волянская, И. З. Гладчук, В. Г. Маричереда, Ю. Ю. Петровский
ВЛИЯНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ MMP1-1607insG, VEGFA/
C634G И COL2A1/6846C>A НА СПАЙКООБРАЗОВАНИЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Данные проведенного исследования подтверждают наличие существенной связи полиморфизма генов MMP1-1607insG, VEGFA/C634G и COL2A1/6846C>A с риском развития спаечного процесса. Расчетные значения коэффициентов корреляции Спирмена MMP1 (0,6), COL2A1 (0,4) и VEGF (-0,36) могут свидетельствовать о том, что указанные гены входят в генную сетку, которая участвует в спайкообразовании, в роли вспомогательных генов, так называемых генов-модификаторов, что подтверждается результатами анализа межгенного взаимодействия по программе GeneMANIA.

Между VEGF и спаечным процессом есть обратная связь, что свидетельствует о том, что мутантный аллель G-634 VEGF играет протекторную роль и, возможно, препятствует спайкообразованию.

Ключевые слова: спаечный процесс, бесплодие, хирургическое лечение, гены MMP1, VEGFA, COL2A1.

UDC 618.13-007.274-089-072.1:615.84:575.174-015.3

V. M. Zaporozhan, A. G. Volyanska, I. Z. Gladchuk, V. G. Marichereda, Yu. Yu. Petrovskyy
EFFECT OF MMP1-1607insG, VEGFA/C634G AND COL2A1/6846C>A GENE POLYMORPHISMS
ON ADHESION FORMATION AFTER SURGERY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Aim of this study was to investigate effect of MMP1-1607insG, VEGFA/C634G and COL2A1/6846C>A gene polymorphisms on adhesion formation after surgery.

132 patients with advanced pelvic adhesions after operations on abdominal or pelvic organs were selected for study.

Pelvic adhesion of stage I was found in 29 (21,9%), II — 40 (30,3%), III — in 34 (25,8%), IV — in 29 (21,9%) cases. Adhesions severity was not dependant on the type of surgical access (laparoscopy



or laparotomy). In patients with stage III–IV adhesions 19 (30.2%) patients had a history of endoscopic surgery. Among patients with stage I–II 16 (23.2%) patients underwent laparotomy. Presence of 2G allele in the heterozygous form *MMP1-1607insG* was found in 126 (95.4%) patients with pelvic adhesions. 54 (40.9%) patients were found to be carriers of mutant alleles of the gene *COL2A1/6846C>A*. Combination of polymorphic genes *MMP1-1607insG* and *COL2A1/6846C>A* occurred in 41 (31.1%) cases. The combination of *MMP1-1607insG*, *COL2A1/6846C>A* and *VEGFA/C634G* polymorphisms was found in 14 (10.6%) patients with stage I adhesions.

Detection of heterozygous polymorphism — 1607insG of gene *MMP1* in infertile patients indicates a high probability of adhesion formation, the relative risk of the presence of adhesions.

Presence of G-634 *VEGF* gene polymorphism was found in 48 (36.4%) patients with pelvic adhesive process.

Negative correlation found between the presence of *VEGF* gene polymorphism and adhesive process. This may indicate that presence of mutant allele G-634 of *VEGF* is responsible for prevention of adhesion formation.

Key words: adhesions, infertility, surgery, *MMP1*, *VEGFA*, *COL2A1*.

Запальна реакція очеревини на ушкодження під час оперативних втручань є основною причиною спайкоутворення та пов'язаних із ним ускладнень (безплідність, позаматкова вагітність, кишкова непрохідність) [1]. При використанні сучасної електрохірургічної техніки виникають додаткові фактори утворення спайок, такі як продукти деструкції тканин у результаті термічного ушкодження та сухий газ, що утворюється при дисекції [2].

Викликана хірургічним втручанням ішемія тканин посилює локальну продукцію факторів, що сприяють спайкоутворенню, а саме ендотеліального фактора росту судин, сигнального білка, що виробляється клітинами для стимулювання васкулогенезу [3], колагену II типу, одного з основних компонентів міжклітинної речовини сполучної тканини [4], і ферменту металопротеїнази матриксу, активність якого впливає на деградацію й експансію екстрацелюлярного матриксу та формування спайок [5]. Наявність поліморфізмів генів *VEGF*, *COL2A1*, *MMP1*, що кодують вищезазначені білки, може бути додатковим і суттєвим фактором ризику, а також маркером прогнозу розвитку спайкоутворення.

Метою дослідження є вивчення асоціації носійства поліморфних алелів генів *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* та *COL2A1/6846C>A* на спайкоутворення після хірургічного лікування.

Матеріали та методи дослідження

До проспективного когортного дослідження увійшли 156 жінок. Основну групу утворили 132 пацієнтки з безплідністю та спайковим процесом органів малого таза, що мали в анамнезі операції на органах черевної порожнини і малого таза. До контрольної групи увійшли 24 здорові жінки без спайкового процесу, яким уперше виконували ургентні операції (апоплексія яєчника). Усі пацієнтки були обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗ України [6]. Пацієнткам була виконана оперативна лапароскопія за загальноприйнятою методикою згідно з принципами реконструктивної мікрохірургії в оптимальному обсязі [7]. Ступінь тяжкості спайкового процесу оцінювали інтраопераційно відповідно до класифікації J. Hulka (1991) [7].

Носійство поліморфних алелів *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* і *COL2A1/6846C>A* визначали у жінок основної та контрольної груп. Матеріалом для аналізу була ДНК, виділена з букальних клітин методом Деллапорта [8]. Генотипування поліморфізмів *MMP1-1607insG*, *VEGFA/C634G* та *COL2A1/6846C>A* проводили методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції. Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили паралельно в двох пробірках «Еппендорф»

для нормального і мутантного варіантів гена в 20 мкл буферного розчину, 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (реагенти фірми НПО «Литех», Російська Федерація) та 100–150 нг ДНК.

Здійснювали полімеразну ланцюгову реакцію на ампліфікаторі BIO-RAD (США). Розділення продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготовленому на одноразовому трисборатному буфері (1xTBE). Маркер молекулярної ваги ДНК pUC19 : Msp1. Агарозний гель забарвлювали бромистим етидієм і візуалізували в прохідному ультрафіолетовому світлі.

Статистичну обробку виконували з використанням методів дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення R 3.11 (мови й оточення для статистичних обчислень і графіки) [9–11].

Результати дослідження та їх обговорення

Основна та контрольна групи були порівнюваними за віком — (33,2±2,1) і (30,7±2,5) року відповідно. Наявність постійного або періодичного болю в животі відмічали 61 (46,2 %) обстежених хворих, періодичне здуття живота — 36 (27,3 %), альгоменорею — 33 (25,0 %), диспареунію — 18 (13,6 %).

Оперативні втручання в анамнезі були в усіх обстежених пацієнток основної групи: трубна вагітність — у 52 (39,4 %), апоплексія яєчника — у 29 (21,9 %), міома матки — у 23



(17,42 %), доброякісні новоутворення яєчника — у 29 (21,97 %), гострий апендицит — у 26 (19,7 %). Операції виконувалися лапаротомним доступом у 40 (30,3 %), лапароскопічним — у 68 (51,5 %) пацієнток.

Під час лапароскопії було встановлено спайковий процес органів малого таза I стадії у 29 (21,9 %) пацієнток, II — у 40 (30,3 %), III — у 34 (25,8 %), IV — у 29 (21,9 %). Переважне розташування спайкового процесу між матковою трубою та яєчником відмічалось у 124 (93,4 %) хворих, у більшості випадків з лівого боку — у 94 (71,2 %). При дослідженні особливостей і характеру спайкового процесу встановлено, що спайки мали виражену васкуляризацію, нечітку межу між нормальними та патологічними тканинами у 32 (24,2 %) хворих. Спайки в ділянці сигмоподібного відділу кишечника, між сальником і передньою черевною стінкою, які не порушували нормальної анатомії тазових органів, мали 36 (27,3 %) хворих.

Серед хворих з III–IV стадіями (n=63) спайкового процесу 19 (30,2 %) пацієнток мали в анамнезі ендокхірургічні операції, 16 (23,2 %) пацієнток із I–II стадіями (n=69) перенесли лапаротомію.

При аналізі наявності поліморфних алелів у 6 (25 %) практично здорових жінок контрольної групи виявили носійство гомозиготного генотипу *MMP1* (1G/1G-1607). У пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза визначено носійство алеля 2G у гетерозиготній формі (1G/2G-1607) у 126 (95,4 %) випадках або у гомозиготній формі (2G/2G-1607) — у 6 (4,5 %). У 14 (10,6 %) пацієнток, у яких була комбінація поліморфізму генів *MMP1-1607insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G*, в анамнезі відмічено ендокхірургічні операції, ці жінки мали поодинокі безсудинні спайки.

При аналізі поліморфізму гена *MMP1-1607insG* у зв'яз-

ку зі спайкоутворенням між досліджуваними ознаками встановлено прямий кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,6$), що за шкалою Чеддока відповідає зв'язку помітної сили [9; 10]. Отже, можна зробити припущення, що наявність мутації *MMP1-1607insG* у гетерозиготному стані пов'язана з підвищенням ризику спайкоутворення з високою чутливістю (0,96), відношення шансів (ВШ) = 2,63 (95 % ДІ 0,15–47,19), що свідчить про високу ймовірність спайкового процесу за умов носійства даного поліморфізму [9; 10].

При вивченні частоти зустрічальності поліморфізму гена колагену другого типу альфа-1 (*COL2A1/6846C>A*) виявлено, що носіями мутантного алеля були 54 (40,9 %) пацієнток в основній групі та 6 (25 %) — у контрольній групі; ВШ = 2,1 (95 % ДІ 0,44–9,87). Відносний ризик наявності спайкоутворення також високий — 1,45. Коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) дорівнює 0,4. Зв'язок між досліджуваними ознаками — прямий, тіснота (сила) зв'язку за шкалою Чеддока — помітна. Статистично значущих відмінностей між частотою зустрічальності алелів і генотипів поліморфного локусу *6846C/A* гена *COL2A1* у досліджуваних групах не виявлено. Одержані дані підтверджують наявність істотного зв'язку поліморфізму гена *COL2A1/6846C>A* за *A/A* і *C/A* генотипами з ризиком розвитку спайкового процесу як результат можливого порушення процесів колагенування [1].

У пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза виявлено носійство мутантного алеля *G-634* гена *VEGF* у 48 (36,4 %) випадках. При дослідженні впливу поліморфізму *G-634* гена *VEGF* на ризик розвитку спайкової хвороби коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) становив -0,36. Зв'язок між досліджуваними ознаками був зворотним, тіснота (сила) зв'язку за шкалою Чед-

дока — помітною. Статистично значущих відмінностей із групою здорових осіб не виявлено, ВШ=0,75 (95 % ДІ 0,16–3,56). Одержані результати свідчать про можливу протективну роль мутантного алеля *G-634* у розвитку спайкової хвороби у групі обстежених хворих.

Таким чином, у пацієнток зі спайковим процесом органів малого таза виявлено носійство алеля 2G у гетерозиготній формі гена *MMP1* (1G/2G-1607) у 63 (95,4 %) випадках. Також виявлено, що носіями мутантного алеля гена *COL2A1/6846C>A* були 27 (39,1 %) пацієнток. Комбінація поліморфних варіантів генів *MMP1-1607insG* та *COL2A1/6846C>A* спостерігалася в 41 (31,1 %) випадку.

Отже, одержані дані підтверджують наявність суттєвого зв'язку поліморфізму генів *MMP1-1607insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G* з ризиком розвитку спайкового процесу. Розрахункові значення коефіцієнтів кореляції Спірмена *MMP1* (0,6), *COL2A1* (0,4) і *VEGF* (-0,36) можуть свідчити про те, що зазначені гени входять до генної мережі, яка бере участь у спайкоутворенні в ролі допоміжних генів, так званих генів-модифікаторів, що підтверджується результатами аналізу міжгенної взаємодії за програмою *GeneMANIA*. Згідно зі статистичною обробкою програми, найбільш значущими процесами, які виникають у результаті взаємодії зазначених генів, є «організація екстрацелюлярної структури» (14/291), «організація екстрацелюлярного матриксу» (14/290), «катаболітичні процеси колагену» (10/65), «васкулярний ендотеліальний ріст» (8/37) [12].

До вказаної групи належать гени, що не мають власного прояву у фенотипі, але надають послаблювального або підсилювального впливу на експресію інших генів, таким чином прискорюючи і посилюючи патологічний процес, але не ві-



діграють провідної ролі в його розвитку [3–5]. Одержані результати щодо наявності зворотного зв'язку між геном *VEGFA* та спайковим процесом дають змогу зробити припущення, що мутантний алель *G-634* цього гена може мати протективні властивості стосовно спайкоутворення.

Висновки

1. Спайковий процес органів малого таза I стадії виявлено у 29 (21,9 %), II — у 40 (30,3 %), III — у 34 (25,8 %), IV — у 29 (21,9 %) випадках. Стадія спайкового процесу не залежить від типу оперативного доступу (лапароскопія або лапаротомія).

2. У 126 (95,4 %) пацієнок зі спайковим процесом органів малого таза виявлено носійство алеля *2G* в гетерозиготній формі *MMP1-1607insG*. Також виявлено, що носіями мутантного алеля гена *COL2A1/6846C>A* були 54 (40,9 %) пацієнок. Комбінація поліморфних генів *MMP1-1607insG* та *COL2A1/6846C>A* визначена в 41 (31,1 %) випадку.

3. Комбінація поліморфізмів *MMP1-1607insG*, *COL2A1/6846C>A*, *VEGFA/C634G* установлена у 14 (10,6 %) пацієнок, у яких спайковий процес відповідав I стадії.

4. Виявлення мутації *MMP1-1607insG* в гетерозиготному стані у безплідних хворих зі спайковим процесом свідчить про високу ймовірність спайкового процесу, відносний ризик наявності спайкоутворення — 1,45, чутливість — 0,96.

5. Серед пацієнок зі спайковим процесом органів малого таза виявлено носійство мутантного алеля *G-634* гена *VEGFA* у 48 (36,4 %) випадках. Між наявністю поліморфізму гена *VEGFA* та спайковим процесом є зворотний зв'язок, який свідчить про те, що мутантний алель *G-634 VEGFA* може відігравати протективну роль і запобігати спайкоутворенню.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Retrospective analysis, current state and challenges of endoscopic and miniinvasive surgery in the Odessa national medical university* // V. M. Zaporozhan, I. Z. Gladchuk, N. M. Rozhkovska [et al.] // *Одеський медичний журнал*. — 2012. — № 5. — С. 8–12.

2. Чекмазов И. А. Спаечная болезнь брюшины / И. А. Чекмазов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 160 с.

3. *Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions* / M. W. Laschke, A. Elitzsch, B. Vollmar [et al.] // *Human Reproduction*. — 2006. — Vol. 21, N 1. — P. 262–268.

4. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т. И. Кадурина. — СПб. : Невский диалект, 2000. — 321 с.

5. Saed G. M. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion pheno-type / G. M. Saed, M. P. Diamond // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* — 2004. — Vol. 11, N 3. — P. 307–314.

6. *Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні* : Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. — К., 2011.

7. Запорожан В. М. Оперативна гінекологія / В. М. Запорожан. — Одеса : ОДМУ, 2006. — С. 120–134.

8. Dellaporta S. L. A Plant DNA Mini Preparation: Version II / S. L. Dellaporta, J. Wood, J. B. Hicks // *Plant. Mol. Biol. Rep.* — 1983. — Vol. 1. — P. 19–21.

9. *Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ* / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцев, С. Ю. Чекин // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55, № 5. — С. 48–55.

10. *Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика* / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцев, С. Ю. Чекин // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55, № 6. — С. 48–56.

11. *R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing* [Electronic resource]. — Vienna, Austria, 2014. — Access mode : <http://www.r-project.org>.

12. *GeneMANIA prediction server 2013 update* [Electronic resource] / K. Zuberi, M. Franz, H. Rodriguez [et al.] // *Nucleic Acids Res.* — 2013. — Vol. 41. — Access mode : <http://www.genemania.org>.

REFERENCES

1. Zaporozhan V.M., Gladchuk I.Z., Rozhkovska N.M., Marichereda V.G., Volyanska A.G. Retrospective analysis, current state and challenges of endoscopic and miniinvasive surgery in the Odessa national medical university. *Odeskiy medychnyy zhurnal* 2012; 5: 8-12.

2. Chekmazov I.A. *Spaechnaya bolezniy briushini* [Adhesive disease of the peritoneum]. Moscow, GEOTAR-Media; 2008. 160 p.

3. Laschke M.W., Elitzsch A., Vollmar B., Vajkoczy P. Menger Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. *Human Reproduction* 2006; 21 (1): 262-268.

4. Kadurina T.I. *Nasledstvenniye kollagenopatii* (klinika, diagnostika, lechenie i dispanserizatsiya) [Hereditary collagenopathy (clinic, diagnostics, treatment and health survey)]. SPb, Nevskiy dialect; 2000. 321 p.

5. Saed G.M., Diamond M.P. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion pheno-type. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004; 11 (3): 307-314.

6. *Pro organizatsiyu ambulatornoi akushersko-ginekologichnoi dopomogy v Ukraini. Nakaz MOZ Ukraine N417, 15.07.2011.*

7. Zaporozhan V.M. *Operativna gynecologiya* [Operative gynecology]. Odessa, the Odessa State Medical University, 2006: 120-134.

8. Dellaporta S.L., Wood J., Hicks J.B. A Plant DNA Mini Preparation: Version II. *Plant Mol. Biol. Rep.* 1983; 1: 19-21.

9. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantsev Yu.V., Chekin S.Yu. Statistical methods of analysis in clinical practice. Part of I. Unidimensional statistical analysis. *Problemy endocrinologii* 2009; 55 (5): 48-55.

10. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantsev Yu.V., Chekin S.Yu. Statistical methods of analysis are in clinical practice. Part of II. Analysis of survivability and multidimensional statistics. *Problemy endocrinologii* 2009; 55 (6): 48-56.

11. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Online]. Vienna, Austria, 2014. URL: <http://www.r-project.org>.

12. Zuberi K., Franz M., Rodriguez H. et al. *GeneMANIA prediction server 2013 update* [Electronic resource] *Nucleic Acids Res* 2013; 41. Access mode : <http://www.genemania.org>.

Надійшла 12.05.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Бажора



Вл. В. Подольський

ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОЯВІВ ПОРУШЕННЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

УДК 618.17-053.7/.84-037:616-006.363.03

Вл. В. Подольський

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ НАРУШЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

Приведены результаты прогнозирования проявлений нарушения вегетативного гомеостаза у женщин с лейомиомой матки, проанализирована клиническая характеристика у этих женщин. Выявлены важнейшие факторы возникновения этого заболевания и шансы развития изменений, вычислен относительный риск кардиалгий.

Ключевые слова: женщины фертильного возраста, лейомиома матки, прогнозирование, нарушения, вегетативный гомеостаз, шансы возникновения изменений, риск возникновения кардиалгий.

UDC 618.17-053.7/.84-037:616-006.363.03

Vi. V. Podolsky

PREDICTION OF MANIFESTATION OF AUTONOMIC HOMEOSTASIS VIOLATIONS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF FERTILE AGED WOMEN, WHO HAD UTERINE LEIOMYOMA

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Results of forecasting manifestation of autonomic homeostasis violations in fertile aged women, which had uterine leiomyoma are presented in the article. Clinical characteristics of these women and clarifications of the most important factors of the disease and the chances of changes were analyzed, and relative risk of cardialgia was calculated.

We have examined 360 women with violations of autonomic homeostasis (autonomic dysfunction syndrome (ADS), somatoform dysfunction of the autonomic nervous system (SDANS) of hypertonic, hypotonic and cardiac type) and changes in reproductive health (artificial abortion, infertility and uterine leiomyoma). All examined women were thus divided into 4 groups, depending on the changes of autonomic homeostasis: I group — women with such violations of autonomic homeostasis as the ADS (90 women), group II — women with SDANS clinically manifested as hypertensive type disorders (90 women), the third group — women with SDANS clinically manifested as hypotonic type disorders (90 women) and group IV — with SDANS clinically manifested as type cardiac disorders (90 women). In addition, each of these groups was divided into 3 subgroups depending on changes in reproductive health; in one subgroup were fertile aged women, that had an artificial abortion (30 women), the subgroup 2 were women of fertile age with infertility (30 women) and 3 subgroup were fertile aged women with (30 women).

Prediction of manifestations of autonomic homeostasis in women with uterine leiomyoma allowed to find out the chances of such changes and calculate the relative risk of cardialgia.

The study of clinical characteristics of fertile aged women with uterine leiomyoma, that had autonomic homeostasis violations allowed to find out the most important factors of this disease.

In women with uterine leiomyoma frequently encountered clinical manifestations of autonomic homeostasis violations that require attention of obstetricians and gynecologists, internists and family physicians.

Key words: fertile aged women, uterine leiomyoma, forecasting, violations, autonomic homeostasis, relative risk of cardialgia.

Вступ

Багато гінекологічних захворювань у жінок фертильного віку супроводжуються гіперпластичними процесами в ре-

продуктивних органах. Частіше гіперпластичні процеси в ендометрії виникають при лейомиомі матки, що має найбільший вплив на стан репродуктивного здоров'я жінок [1; 5; 6].

Лейомиома є однією з найчастіших доброякісних пухлинних захворювань матки. Симптоми лейомиоми матки клінічно проявляються у 20–30 % хворих на це захворювання жінок.



У більшості випадків (80 %) лейоміоматозні вузли потребують хірургічного лікування, їх видаляють з подальшим патогістологічним дослідженням. Симптоми даного захворювання, як правило, збільшуються з віком. У США міома матки є головною причиною гістеректомій у жінок віком від 40 років. Частота таких оперативних втручань становить 30 % усіх випадків лейоміоми матки. У мешканців кавказького регіону оперативні втручання з приводу лейоміоми матки становлять понад 50 %. У жінок чорної раси скоригований відносний ризик розвитку міоми матки в 3,25 разу вищий порівняно з частотою у білих жінок, що підтверджено великими проспективними когортними дослідженнями [4; 7].

Донедавна вважалося, що лейоміома — це найрозповсюдженіша доброякісна пухлина матки, яка характерна для жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку. Однак за останні 10-річчя спостерігається тенденція до появи цієї пухлини у жінок молодого віку — 25–35 років. Відомо, що лейоміома є гормонозалежною пухлиною матки. Частота цієї доброякісної пухлини, за даними різних авторів, становить від 15 до 35 % у структурі загальної захворюваності жінок після 35 років. Ця доброякісна пухлина є основним чинником підвищення кількості оперативних втручань у гінекології. Частота оперативних втручань при цій патології може сягати 50 % [3; 8].

Численні епідеміологічні дослідження доводять, що частота вегетативних порушень у популяції становить від 25 до 80 %, при цьому страждають переважно люди молодого віку. Так, наприклад, дослідження, проведені у Волинській області, дозволили з'ясувати поширеність вегетосудинної дистонії у 2010 р., яка дорівнювала майже 9000 випадків на 100 000 населення [2].

Зміни вегетативного гомеостазу можуть бути як проявами синдрому вегетативної дистонії, так і виявлятися при інших соматичних і гінекологічних захворюваннях, наприклад, при ішемічній хворобі серця, гіпертонічній хворобі, діабеті, різних фобіях та інших психічних захворюваннях, передменструальному синдрому, захворюваннях, у патогенезі яких є зміни балансу жіночих статевих гормонів. Основним проявом порушення вегетативного гомеостазу є соматоформна вегетативна дисфункція [5].

Клінічна картина соматоформної вегетативної дисфункції дозволяє погодитися з виділеними раніше формами прояву, такими як кардіальна, гіпертонічна та гіпотонічна (оскільки поняття нейроциркуляторна астенія повністю увійшло до нової назви) [6].

Мета роботи — провести прогнозування проявів порушення вегетативного гомеостазу та надати клінічну характеристику жінкам фертильного віку з лейоміомою матки.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 360 жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу (синдром вегетативної дисфункції (СВД), соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (СДВНС) за гіпертонічним, гіпотонічним і кардіальним типом) та змінами репродуктивного здоров'я (артифіційний аборт, неплідність і лейоміома матки). Усі обстежені жінки були розподілені на чотири групи залежно від змін вегетативного гомеостазу: I група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД (90 жінок), II група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип розладів (90 жінок), III група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС,

які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип розладів (90 жінок) та IV група — СДВНС за кардіальним типом порушень (90 жінок). Крім цього, кожна з перелічених груп була розділена на 3 підгрупи залежно від змін репродуктивного здоров'я, до 1-ї підгрупи входили жінки фертильного віку, що перенесли артифіційний аборт (30 жінок), до 2-ї підгрупи — жінки фертильного віку з безплідністю (30 жінок) і до 3-ї підгрупи — жінки фертильного віку з лейоміомою матки (30 жінок).

Стан вегетативної нервової системи визначався за допомогою шкали вегетативних симптомів за О. М. Вейном, результатами функціональних проб (ортостатична, кліностатична, проба Ашнера, соляний рефлекс Тома — Ру, шкірно-серцевий рефлекс) та комп'ютерної кардіоінтервалографії.

Ступінь впливу факторних ознак оцінювали за показником відношення шансів (odds ratio, OR), що характеризував міру відносного ризику фактора x на результат y і розраховувався як відношення перехресних добутоків частот.

При проведенні статистичного аналізу обчислювали також відносний ризик (relative risk, RR), який виражав відношення частоти події у тій частині вибірки, де фактор діє, до частоти в частині вибірки, де фактор не діє. Відносний ризик оцінюють, щоб перевірити, чи існує мультиплікативна взаємодія між фактором і подією. При цьому:

— відношення ризиків 1 означало, що немає різниці в ризику між двома групами;

— відношення ризиків < 1 означало, що в експериментальній групі подія розвивається рідше, ніж у контрольній;

— відношення ризиків > 1 означало, що в експериментальній групі подія розвивається частіше, ніж у контрольній.

Статистичну обробку проводили за допомогою приклад-



них програм MS® Excel® 2003™ та SigmaPlot® 13.0. Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням одновибіркового t-критерію Стьюдента. Рівень довіри при обчисленні довірчих інтервалів визначали за методом нормального розподілу Вальда.

Результати досліджень та їх обговорення

Лейоміома матки у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу частіше виявлялась у вікових групах 26–30 і 31–35 років. Ця доброякісна пухлина у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу переважно діагностувалася до 30 років у III підгрупі (26,7 %), також у віці 31–35 років — у жінок II підгрупи (46,7 %).

Середня кількість жінок з лейоміомою матки з порушеннями вегетативного гомеостазу у віковій групі 26–30 років становила 7 (6,68–7,32) осіб, а у віковій групі 31–35 років — 12,25 (11,89–12,61). Вибірка була достовірною в усіх групах.

У жінок з лейоміомою матки імовірність виникнення порушень вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом була вищою у вікових групах 36–40 років — $OR_{2-1}=1,5$ (0,4–5,5) та 41–45 років — $OR_{2-1}=1,6$ (0,2–10,0). Можливість проявів порушень вегетативного гомеостазу у жінок з лейоміомою матки у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом була вищою у віковій групі 26–30 років — $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–3,9), у віковій групі 41–45 років — $OR_{3-1}=1,6$ (0,2–10,0) та у віковій групі 46–49 років — $OR_{3-1}=3,2$ (0,3–32,9). Імовірність проявів СДВНС за кардіальним типом частіше можна очікувати у віковій групі 20–25 років — $OR_{4-1}=3,2$ (0,3–32,9).

Серед серцевих проявів СДВНС і СВД переважають кардіалгії. Ця симптоматика більш характерна для жінок, ніж для чоловіків, і становить,

за даними Г. Ф. Ланга, до 98 %. Болі в ділянці серця, або кардіалгії, є симптомами значної кількості захворювань.

Трапляються вони у жінок не тільки при кардіальній формі СДВНС, але й при гіпертонічній та гіпотонічній формах. Саме тому за допомогою математичного аналізу були з'ясовані ризики таких змін у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу.

У жінок з лейоміомою матки та СВД кардіалгії частіше виникають у віці 31–35 років — $RR_{4-1}=1,1$ (0,7–1,7). У жінок з лейоміомою матки та СДВНС за гіпертонічним типом серцеві прояви виявляються у вікових групах 36–40 років — $RR_{2-4}=1,3$ (0,7–2,3) і 41–45 років — $RR_{2-4}=1,3$ (0,5–3,1), а у жінок із СДВНС за гіпотонічним типом такі стани виявляються у вікових групах 26–30 років — $RR_{3-4}=1,1$ (0,6–1,9) і 41–45 років — $RR_{3-4}=1,3$ (0,5–3,2).

Значно частіше лейоміома діагностувалася у жінок із благополучної родини, при цьому жінки з благополучних родин переважали в I (53,3 %) та III (50,0 %) групах, кількість жінок з неблагополучних родин, що мали лейоміому матки та порушення вегетативного гомеостазу, була удвічі меншою в II групі (23,3 %), у III групі (20,0 %) та в IV групі (16,7 %). Значна кількість жінок IV групи мали неповну сім'ю (36,7 %).

Середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу, що мали благополучну родину, становила 14,5 (14,2–14,8). Кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу, які мали неповну сім'ю, у середньому становила 8,8 (1,2–9,3). Вибірка в усіх групах обстежених жінок була достовірною.

У жінок з лейоміомою матки, які мають неповну сім'ю, є можливість появи СДВНС за гіпертонічним типом — $OR_{2-1}=1,4$ (0,4–4,5) та гіпотонічним типом — $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–

3,9), а також СДВНС за кардіальним типом — $OR_{4-1}=1,9$ (0,6–5,9).

Прояви кардіалгії можуть мати жінки з лейоміомою матки з благополучної та з неблагополучної родин: при СВД відповідно $RR_{1-4}=1,1$ (0,8–1,7), $RR_{1-4}=1,3$ (0,7–2,2), при СДВНС за гіпертонічним типом відповідно $RR_{2-4}=1,04$ (0,7–1,6), $RR_{2-4}=1,2$ (1,7–2,2) та СДВНС за гіпотонічним типом відповідно $RR_{3-4}=1,1$ (0,7–1,6), $RR_{3-4}=1,1$ (0,6–2,1).

Здебільшого жінки з лейоміомою матки мали вищу та професійно-технічну освіту. З вищою освітою було більше жінок у I (51,33 %) та IV групах (46,7 %). Професійно-технічну освіту жінки з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу переважно мали у II групі (33,3 %).

Середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу з вищою освітою становила 13,5 (12,9–14,0), а з професійно-технічною освітою — 7,75 (7,1–8,4). Вибірка була достовірною в II, III та IV групах.

Імовірність проявів порушень вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом при лейоміомі матки вища у жінок з професійно-технічною та середньою освітою, відповідно $OR_{3-1}=1,5$ (0,4–4,9) та $OR_{3-1}=2,4$ (0,6–8,9).

Тенденція щодо шансу проявів порушень вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за кардіальним типом вища, ніж проявів СВД, у жінок з професійно-технічною і середньою освітою, відповідно $OR_{4-1}=1,2$ (0,4–4,2) та $OR_{4-1}=2,4$ (0,6–8,9).

Кардіалгічні прояви при СВД у жінок з лейоміомою матки виявляються частіше у пацієнок з вищою освітою — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,6). Серцеві скарги при СДВНС за гіпертонічним типом частіше виявляються у жінок з лейоміомою матки, що мають незакінчену вищу та профе-



сійно-технічну освіту, відповідно $RR_{2-4}=1,7$ (0,1–3,8) та $RR_{2-4}=1,3$ (0,8–2,1). Така ж тенденція спостерігається при гіпотонічній формі СДВНС, відповідно $RR_{3-4}=1,6$ (0,7–3,4) та $RR_{3-4}=1,1$ (0,6–1,9).

За соціальним станом жінки з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу в основному були службовцями і домогосподарками. Найбільша кількість жінок-службовців реєструвалась у II групі (46,7 %), а домогосподарок — у III групі (36,7 %).

Середня кількість жінок-службовців з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу становила 11,8 (11,3–12,1), а домогосподарок — 9 (8,4–9,6). Вибірка достовірна в усіх обстежених групах.

Шанс виникнення СДВНС за гіпертонічним типом, порівняно з СВД, у жінок з лейоміомою матки значно вищий серед службовців — $OR_{2-1}=1,3$ (0,5–3,7) і безробітних — $OR_{2-1}=1,4$ (0,3–6,8). Можливість появи СДВНС за гіпотонічним типом вища у жінок з лейоміомою матки, які є домогосподарками або безробітними, відповідно $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–3,3) та $OR_{3-1}=1,8$ (0,4–1,3), а появи кардіальної форми вища у безробітних жінок — $OR_{4-1}=1,8$ (0,4–8,3).

Кардіалгії у жінок з лейоміомою матки, які є службовцями, частіше виявляються при СВД — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,7) та при СДВНС з гіпертонічним типом — $RR_{2-4}=1,2$ (0,8–1,8).

Серцево-судинні прояви виявляються частіше у жінок-домогосподарок при лейоміомі матки з СВД — $RR_{1-4}=1,2$ (0,8–2,0), при гіпертонічній формі СДВНС — $RR_{2-4}=1,1$ (0,6–1,9) та при гіпотонічній формі СДВНС — $RR_{3-4}=1,3$ (0,8–2,1).

Більшість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу мали нормальний термін початку менструальної функції. У жінок з лейоміомою матки відмічав-

ся більш тривалий менструальний цикл, особливо у I (46,7 %) та II (46,7 %) групах. Менструації характеризувалися значним об'ємом крововтрати, дещо більшим також у жінок I (80,0 %) і II (80,0 %) груп. Значні больові відчуття під час менструацій мали більше половини жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу, але частіше такі скарги висловлювали жінки II (66,7 %) та III (73,3 %) груп. Майже половина жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу мали регулярний менструальний цикл. Зміни циклічності менструальної функції були більш виражені у жінок I (53,3 %) та IV (50,0 %) груп.

Середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу, що мали термін початку менструальної функції до 15 років, становила 18 (17,2–18,2). Менструальний цикл тривалістю 29–35 днів у середньому зареєстровано у 13,3 (12,9–13,5) випадках серед жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу.

Значний об'єм крововтрати під час менструацій у середньому відмічався у 22,5 випадках у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу при лейоміомі (22,1–22,9). Середня кількість жінок, що мали сильні больові відчуття, становила 19,8 (19,4–20,1). Зміни циклічності менструальної функції в середньому зареєстровано у 14,5 (14,2–14,8) випадках серед жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу. Вибірка достовірна в усіх групах дослідження.

Можливість розвитку СДВНС за гіпертонічним типом вища, ніж проявів СВД, у жінок з лейоміомою матки, якщо менструальний цикл має такі характеристики: термін початку після 15 років — $OR_{2-1}=1,1$ (0,4–3,2), тривалість циклу 21–25 днів — $OR_{2-1}=1,2$ (0,4–3,9),

незначний об'єм крововтрати — $OR_{2-1}=1,4$ (0,3–6,8), жінки мають сильні больові відчуття під час менструацій — $OR_{2-1}=1,3$ (0,5–3,8) і регулярні менструації — $OR_{2-1}=1,5$ (0,5–4,1).

Шанс виявлення СДВНС за гіпотонічним типом вищий, ніж можливість прояву СВД, якщо у жінки з лейоміомою матки менструація розпочалася до 15 років — $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–3,3), тривалість циклу 26–28 днів — $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–3,5), незначний — $OR_{3-1}=1,8$ (0,4–8,3) або помірний — $OR_{3-1}=1,4$ (0,3–6,1) об'єм крововтрати під час менструацій, сильні больові відчуття — $OR_{3-1}=1,8$ (0,6–5,5) та регулярний менструальний цикл — $OR_{3-1}=1,3$ (0,5–3,6). Шанс появи порушень вегетативного гомеостазу у жінок з лейоміомою матки у вигляді СДВНС за кардіальним типом вищий, ніж прояви СВД, якщо менструальна функція триває 21–25 днів — $OR_{4-1}=1,6$ (0,5–5,1), незначний — $OR_{4-1}=1,4$ (0,3–6,8) та помірний — $OR_{4-1}=1,8$ (0,4–1,3) об'єм крововтрати під час менструацій, сильні менструальні болі — $OR_{4-1}=1,2$ (0,4–3,3) та регулярні менструації — $OR_{4-1}=1,1$ (0,4–3,1).

Серцеві прояви у жінок із СВД частіше виявляються при тривалості циклу 26–28 днів — $RR_{1-4}=1,1$ (0,6–1,1) та 29–35 днів — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,7), при значному об'ємі крововтрат під час менструацій — $RR_{1-4}=1,1$ (0,8–1,5), незначних больових відчуттях — $RR_{1-4}=1,1$ (0,6–2,0) і нерегулярних менструаціях — $RR_{1-4}=1,04$ (0,7–1,6). Кардіальні прояви СДВНС за гіпертонічним типом у жінок з лейоміомою матки частіше виявлялися при менструальному циклі, що почався після 15 років — $RR_{2-4}=1,1$ (0,7–1,6) та триває 29–30 днів — $RR_{2-4}=1,2$ (0,7–1,7), або якщо жінка під час менструацій зазнає значного об'єму крововтрат — $RR_{2-4}=1,1$ (0,8–1,5), має сильні больові відчуття — $RR_{2-4}=1,03$ (0,7–1,5) та регулярні менструальні цикли — $RR_{2-4}=1,1$



(0,7–1,6). Кардіалгії при гіпотонічній формі СДВНС у жінок з лейоміомою матки частіше виявляються, якщо менструації розпочалися до 15 років — $RR_{3-4}=1,03$ (0,7–1,5), тривають 26–28 днів — $RR_{3-4}=1,2$ (0,7–1,9) або 29–35 днів — $RR_{3-4}=1,1$ (0,7–1,6), жінки зазнають незначного об'єму крововтрати під час менструацій — $RR_{3-4}=1,2$ (0,6–2,4), мають сильні больові відчуття — $RR_{3-4}=1,1$ (0,8–1,5) та регулярні менструальні цикли — $RR_{3-4}=1,04$ (0,7–1,6).

Жінки з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу часто мали інші супровідні гінекологічні захворювання, серед них найчастіше траплялися хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗЗСО), причому переважно у жінок II (50,0 %) і III (53,3 %) груп. Проявом ХЗЗСО було часте виявлення ерозії шийки матки, здебільшого у жінок I (26,7 %) та III (30,0 %) груп. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) частіше діагностували у жінок III групи (20,0 %).

У жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу ХЗЗСО у середньому виявлялося у 14,3 (3,8–14,7) випадків, а ерозія шийки матки — у середньому у 7,8 (7,4–8,1). Достовірність вибірки визнавалася високою у всіх групах.

Імовірність проявів порушень вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом вища, ніж СВД, у жінок з лейоміомою матки, що мали ХЗЗСО, — $OR_{2-1}=1,1$ (0,4–3,1). Можливість прояву СДВНС за гіпотонічним типом вища, ніж СВД, у жінок з лейоміомою матки, які мали ХЗЗСО, — $OR_{3-1}=1,3$ (0,5–3,6), ерозію шийки матки — $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–3,6) та СПКЯ — $OR_{3-1}=1,6$ (0,4–6,5).

Серцеві симптоми при СВД у жінок з лейоміомою матки виявлялися частіше при ХЗЗСО — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,7), ерозії

шийки матки — $RR_{1-4}=1,1$ (0,6–1,9) та СПКЯ — $RR_{1-4}=1,2$ (0,6–2,5). Серцеві напади мали жінки з гіпертонічною формою СДВНС при лейоміомі матки частіше у разі супровідних гінекологічних захворювань, таких як ХЗЗСО — $RR_{2-4}=1,2$ (0,8–1,7), генітальний ендометріоз — $RR_{2-4}=1,7$ (0,8–3,6) та СПКЯ — $RR_{2-4}=1,3$ (0,7–2,6). Кардіалгічні симптоми при гіпотонічній формі СДВНС у жінок з лейоміомою матки виявлялися частіше, якщо серед супровідних захворювань були ХЗЗСО — $RR_{3-4}=1,2$ (0,8–1,8), ерозія шийки матки — $RR_{3-4}=1,2$ (0,7–1,9), генітальний ендометріоз — $RR_{3-4}=1,4$ (0,6–3,6) та СПКЯ — $RR_{3-4}=1,5$ (0,8–2,8).

Жінки з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу перенесли значну кількість гінекологічних оперативних втручань, серед яких переважали артифіційні аборти. Найбільше жінок з лейоміомою матки перенесли операції артифіційного абортів у I (53,3 %), у II (56,7 %) та в III (50,0 %) групах. У жінок I групи в 16,5 % випадків були мимовільні аборти, можливою причиною яких могла бути лейоміома матки на тлі змін вегетативного гомеостазу.

Середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу, що перенесли штучні аборти, становила 15 (14,4–15,6). Вибірка достовірна у I та II групах.

У жінок з лейоміомою матки імовірність розвитку порушень вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом була вищою, ніж можливість появи СВД, якщо такі жінки перенесли артифіційні аборти — $OR_{2-1}=1,1$ (0,4–3,2).

Кардіальні симптоми у жінок з лейоміомою матки виявлялися частіше, якщо вони перенесли артифіційні аборти, при цьому переважно при СВД — $RR_{1-4}=1,1$ (0,8–1,8), гіпертонічній формі СДВНС — $RR_{2-4}=1,2$

(0,9–1,8) та гіпотонічній формі СДВНС — $RR_{3-4}=1,1$ (0,7–1,7). Кардіалгічна симптоматика частіше спостерігалася й у жінок з лейоміомою матки, що перенесли мимовільні аборти, при СВД — $RR_{1-4}=1,7$ (0,8–3,6) та при гіпертонічній формі СДВНС — $RR_{2-4}=1,3$ (0,5–2,9), а також у разі консервативної міомектомії у жінок з рецидивами лейоміоми та СВД — $RR_{1-4}=1,7$ (0,4–6,4).

Давність захворювання на лейоміому матки більше 1 року реєструвалася частіше у жінок I групи (26,7 %), до 2 років — у жінок II групи (46,7 %), 3 роки — у жінок III групи (26,7 %) та 5 років — у жінок I, III та IV груп (по 10,0 %).

Найбільшою була кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу при давності захворювання до 2 років. Середня кількість таких жінок сягала 11,8 (11,3–12,3). Дані вибірки були достовірними.

Можливість розвитку СДВНС за гіпертонічним типом була більш високою, ніж СВД, у жінок з лейоміомою матки при давності захворювання до 2 років — $OR_{2-1}=1,3$ (0,5–3,7) та 3 років — $OR_{2-1}=1,2$ (0,4–4,2). Імовірність проявів СДВНС за гіпотонічним типом була вищою, ніж СВД, у жінок з лейоміомою матки, що мали давність захворювання 3 роки — $OR_{3-1}=1,5$ (0,4–4,9) та більше 5 років — $OR_{3-1}=2,1$ (0,2–24,1), а шанси розвитку СДВНС за кардіальним типом були значно вищими, ніж СВД, у жінок з лейоміомою матки, що мали давність захворювання 3 роки — $OR_{4-1}=1,7$ (0,5–5,6).

Частіше серцеві прояви у жінок з лейоміомою матки виявлялися при СВД — $RR_{1-4}=1,2$ (0,5–2,1), гіпертонічній формі СДВНС — $RR_{2-4}=1,1$ (0,6–1,9) та гіпотонічній формі СДВНС — $RR_{3-4}=1,1$ (0,6–1,9), а також у разі терміну захворювання більше 1 року та при СВД — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,7) і при гіпертонічній формі СДВНС —



$RR_{2-4}=1,2$ (0,8–1,8), якщо давність захворювання на лейоміому матки становила до 2 років.

При діагностиці лейоміоми матки визначалася також локалізація пухлини. Підслизова лейоміома матки частіше виявлялась у II (33,3 %) та III (33,3 %) групах. Інтрамуральні вузли більше визначалися у жінок I (46,7 %) та III (43,3 %) груп, а субсерозна лейоміома матки — у жінок II групи (26,7 %).

Найбільшою середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу була при інтрамуральній локалізації пухлини і становила 12,8 (12,5–13,0). Дані вибірки були достовірними в усіх групах.

Шанси розвитку гіпертонічної форми СДВНС були вищими при СВД у жінок з підслизовою — $OR_{2-1}=1,2$ (0,4–3,5) та субсерозною — $OR_{2-1}=1,2$ (0,4–3,9) локалізацією лейоміоми. Гіпотонічна форма СДВНС частіше, ніж СВД, проявлялась у разі підслизової локалізації лейоміоми матки — $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–3,5), а кардіальна форма СДВНС може розвинути частіше при субсерозному розташуванні лейоміоми матки — $OR_{4-1}=1,4$ (0,4–4,5).

Кардіалгії у разі підслизого розташування лейоміоми частіше виявлялися при гіпертонічній формі СДВНС — $OR_{2-1}=1,1$ (0,6–1,8) та при гіпотонічній формі СДВНС — $OR_{3-1}=1,1$ (1,06–1,8). Кардіалгічні симптоми у жінок з інтрамуральною лейоміомою матки частіше виявлялися при СВД — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,7) та при гіпотонічній формі СДВНС — $RR_{3-4}=1,1$ (0,7–1,6).

Іншою визначеною характеристикою лейоміоми матки були місця її розташування. У жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу найчастіше лейоміома матки розташовувалася по передній стінці матки, переважно у жінок I групи (40,0 %). Розташування у ділянці ребра матки частіше спо-

стерігалось у жінок III групи (26,7 %), а по задній стінці матки (16,5 %) і в нижньому сегменті матки (16,5 %) — у жінок II групи.

Найбільша середня кількість жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу мали розташування лейоміоми матки по передній стінці — 11 (10,8–11,3). Достовірність вибірки була високою в усіх групах.

Гіпотонічна форма СДВНС має шанс з'явитися у жінок з лейоміомою матки в разі розташування вузлів у ділянці ребра матки — $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–3,9) та розміщення лейоміоми матки по задній стінці матки — $OR_{3-1}=1,4$ (0,3–6,8). Розвиток кардіальної форми СДВНС більш імовірний, ніж поява СВД, якщо лейоміома матки розташована в ділянці дна матки — $OR_{4-1}=1,3$ (0,3–5,4), при розташуванні вузлів у нижньому сегменті матки — $OR_{4-1}=1,6$ (0,4–6,5) та по задній стінці матки — $OR_{4-1}=1,4$ (0,3–6,8).

Кардіалгічні симптоми частіше виявляли у жінок із СВД — $RR_{1-4}=1,2$ (0,7–2,2), у жінок з гіпертонічною формою СДВНС — $RR_{2-4}=1,1$ (0,6–2,1) та у жінок з гіпотонічною формою СДВНС — $RR_{3-4}=1,3$ (0,8–2,3) у разі розташування лейоміоми в ділянці ребра матки. Така серцева симптоматика частіше діагностується у жінок із СВД — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,8), при гіпертонічній формі СДВНС — $RR_{2-4}=1,1$ (0,7–1,7) та при гіпотонічній формі СДВНС — $RR_{3-4}=1,1$ (0,7–1,7) у разі розташування пухлини по передній стінці матки; якщо лейоміома розташована по задній стінці матки, то частіше виявляються кардіалгічні ознаки при гіпертонічній формі СДВНС — $RR_{2-4}=1,2$ (0,6–2,4).

За розміром лейоміоми матки у обстежених жінок визначалася відповідно до розміру матки в тижнях вагітності, частіше реєструвалася лейоміома матки до 12 тиж. Пухлина такого розміру переважно виявлялась у жінок III групи (60,0 %).

Лейоміома розміром 13–16 тиж. частіше виявлялась у жінок I (43,3 %) та II (43,3 %) груп.

Середня кількість жінок, що мали лейоміому матки розмірами до 12 тиж., становила 16,5 (16,2–16,8).

Шанс прояву гіпертонічної та гіпотонічної форм СДВНС вищий, ніж прояви СВД, у жінок з розмірами лейоміоми матки до 12 тиж., відповідно $OR_{2-1}=1,1$ (0,4–3,2) та $OR_{3-1}=1,3$ (0,5–3,7), а можливість розвитку кардіальної форми СДВНС — $OR_{4-1}=1,1$ (0,4–3,2) — вища, ніж СВД, при розмірах лейоміоми матки 13–16 тиж.

Кардіалгічні прояви частіше виявляються у жінок із СВД — $RR_{1-4}=1,04$ (0,7–1,5), за гіпертонічною формою СДВНС — $RR_{2-4}=1,1$ (0,7–1,6) та гіпотонічною формою СДВНС — $RR_{3-4}=1,1$ (0,8–1,6) у разі розміру лейоміоми до 12 тиж.

Жінки з лейоміомою матки мали здебільшого один, два або три лейоматозних вузли. Один вузол мали 50,0 % жінок I групи, 50,0 % жінок IV групи та 53,3 % жінок III групи, по два-три вузли — 46,7 % жінок I групи, 46,7 % — II групи, 43,3 % — IV групи.

Середня кількість жінок, що мали один лейоматозний вузол, становила 15 (14,8–15,2), а два-три вузли — 13,3 (12,9–13,5).

У жінок, що мали один лейоматозний вузол, шанс розвитку СДВНС за гіпотонічним типом вищий, ніж поява СВД, — $OR_{3-1}=1,1$ (0,4–3,1). У жінок, які мали більше трьох лейоматозних вузлів, частіше можуть проявитися всі форми СДВНС, ніж СВД: при гіпертонічній формі $OR_{2-1}=2,1$ (0,2–24,1), гіпотонічній формі $OR_{3-1}=2,1$ (0,2–24,1) та при кардіальній формі $OR_{4-1}=2,1$ (0,2–24,1).

Кардіалгії частіше виявлялися при СВД — $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,6) та гіпертонічній формі — $RR_{2-4}=1,1$ (0,7–1,6) у разі наявності двох-трьох лейоматозних вузлів. При одному вузлі такі симптоми частіше



виявляли за гіпотонічної форми СДВНС — $RR_{3-4}=1,04$ (0,7–1,6).

Діагностику лейоміоми матки в обстежених жінок проводили різними методами. Зазначимо, що всі жінки проходили ультразвукові дослідження, резервом необхідного обстеження жінок з лейоміомою матки залишаються доплерівське ультразвукове дослідження судин, пайпель-біопсія ендометрія та гістероскопічна діагностика.

Середня кількість жінок, що пройшли до нашого обстеження пайпель-біопсію ендометрія, становила 3 (2,5–3,5), гістероскопію — 1,8 (0,9–2,6), доплерівське ультразвукове дослідження маткових судин — 4,3 (3,8–4,8). Дані вибірки в усіх групах мали високу достовірність.

Дослідження показників реалізації репродуктивної функції при лейоміомі матки показало, що більшість жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу мали одні пологи до встановлення діагнозу лейоміоми, а деякі — і двоє пологів. При встановленому діагнозі лейоміоми матки одні пологи без лікування відбулися у 2 (6,7 %) жінок III групи, одні пологи після нехірургічного лікування лейоміоми матки — у 2 (6,7 %) жінок I групи, у 2 (6,7 %) жінок II групи та в 1 (3,3 %) жінки IV групи. Після хірургічного лікування лейоміоми матки народила лише 1 (3,3 %) жінка III групи.

Найбільша середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу становила 19,5 (19,2–19,8). Вибірка достовірна в III групі.

За гіпотонічним та кардіальним типами СДВНС частіше, ніж СВД, виявляється у жінок з лейоміомою матки, що

мали двоє пологів, відповідно $OR_{3-1}=1,2$ (0,4–4,2) і $OR_{4-1}=1,7$ (0,5–5,6).

Кардіалгії частіше виявлялися у жінок з лейоміомою матки при СВД, якщо жінка мала двоє пологів або одні пологи після лікування лейоміоми матки нехірургічними методами, відповідно — $RR_{1-4}=1,03$ (0,7–1,5) та $RR_{1-4}=1,6$ (0,5–5,0). Також серцеві прояви частіше мали жінки з лейоміомою матки при гіпертонічній формі СДВНС, якщо вони народили тричі або більше разів або мали одні пологи після лікування лейоміоми матки нехірургічними методами, відповідно $RR_{2-4}=1,1$ (0,6–1,8) та $RR_{2-4}=1,6$ (0,5–5,0).

Жінки з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу часто мали супровідні екстрагенітальні захворювання, серед яких у жінок I групи переважали захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзиліт — 50,0 %) і захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрит — 40,0 %). Така ж тенденція відмічалась і в інших групах: у II групі хронічний тонзиліт — 46,7 %, а гастрит — 33,3 %, у III групі хронічний тонзиліт — 46,7 %, а гастрит — 36,7 %, у IV групі хронічний тонзиліт — 43,3 %, а гастрит — 43,3 %. Жінки III групи в 16,7 % випадків страждали на аденоїди.

Найбільша середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу мала хронічний тонзиліт і становила 14 (13,8–14,2) та гастрит — 11,5 (11,1–11,9). Вибірки в усіх групах були достовірними.

Щодо шансів прояву змін вегетативного гомеостазу у вигляді захворювання спостерігається більш виражена можливість прояву СДВНС за кардіальним типом — $OR_{4-1}=1,1$

(0,4–3,2) порівняно із СВД у жінок з лейоміомою матки за наявності супровідного екстрагенітального захворювання — гастриту.

Можливість прояву СДВНС за гіпер-, гіпо- та кардіальним типами значно вища у жінок з лейоміомою матки при захворюванні на аденоїди, відповідно $OR_{2-1}=3,2$ (0,3–32,9), $OR_{3-1}=4,5$ (0,5–42,5), $OR_{4-1}=5,8$ (0,6–53,0), а на кардіальну форму СДВНС ще й у разі виявлення сечокам'яної хвороби — $OR_{4-1}=3,6$ (0,4–35,7).

Кардіалгії виявляли частіше при СВД за наявності у жінок з лейоміомою матки виразкової хвороби шлунка та хронічного тонзиліту, відповідно $RR_{1-4}=1,3$ (0,4–4,1) та $RR_{1-4}=1,1$ (0,7–1,6), також кардіалгічні прояви частіше спостерігалися при СДВНС за гіпертонічним і гіпотонічним типами у жінок з лейоміомою матки при хронічному тонзиліті, відповідно $RR_{2-4}=1,04$ (0,7–1,6) та $RR_{3-4}=1,04$ (0,7–1,6).

Жінки з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу мали шкідливі звички, частіше у вигляді тютюнопаління та надмірного вживання алкоголю. На тютюнопаління страждали найбільша кількість жінок I групи (40,0 %) та II групи (33,3 %). Чимало жінок I групи (10,0 %) надмірно вживали алкоголь.

Середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу, що зловживали тютюнопалінням, становила 8,8 (7,7–9,8), а тих, які надмірно вживали алкоголь, — 2,3 (1,8–2,9).

Кардіалгія частіше проявлялась у жінок з лейоміомою матки при СВД і СДВНС за гіпертонічним і гіпотонічним типами, у разі якщо жінки зловживали тютюнопалінням — відповідно $RR_{1-4}=1,6$ (1,1–2,5),



$RR_{2-4}=1,5$ (0,9–2,3), $RR_{3-4}=1,3$ (0,8–2,2).

Більшість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу використовували бар'єрні та оральні методи контрацепції. Бар'єрними методами контрацепції користувалися більшість жінок III групи (36,7 %), а оральними контрацептивами — більшість жінок II групи (40,0 %).

Середня кількість жінок з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу становила 10 (9,7–10,3), а середня кількість жінок, що використовували оральні контрацептиви, — 9,5 (8,8–10,2).

У жінок, що використовували бар'єрні методи контрацепції, шанс прояву СДВНС за гіпертонічним, гіпотонічним і кардіальним типами був вищим, ніж можливість проявів СВД, відповідно $OR_{2-1}=1,2$ (0,4–3,5), $OR_{3-1}=1,4$ (0,5–3,9) та $OR_{4-1}=1,2$ (0,4–3,5). Можливість прояву СДВНС за гіпертонічним типом у жінок з лейоміомою матки, порівняно з СВД, також була вищою у разі використання оральних контрацептивів — $OR_{2-1}=1,3$ (0,5–3,8).

Кардіалгії при СВД і СДВНС за гіпертонічним і гіпотонічним типами частіше виявлялися у жінок з лейоміомою матки у разі прийому оральних контрацептивів, відповідно $RR_{1-4}=1,6$ (0,5–5,0), $RR_{2-4}=1,4$ (0,9–2,2) та $RR_{3-4}=1,2$ (0,7–1,9).

Серцеві прояви при СВД частіше спостерігалися у жінок з лейоміомою матки і в разі використання внутрішньоматкової спіралі — $RR_{1-4}=1,6$ (0,5–5,0), а при застосуванні бар'єрних методів контрацепції частіше виявлялися СДВНС за гіпотонічним типом із серцевими симптомами — $RR_{3-4}=1,1$ (0,7–1,7).

Висновки

1. Прогнозування проявів порушення вегетативного гомеостазу у жінок з лейоміомою матки дозволило з'ясувати шанси виникнення таких змін і обчислити відносний ризик виникнення кардіалгій.

2. Дослідження клінічної характеристики у жінок фертильного віку з лейоміомою матки, що мали порушення вегетативного гомеостазу, сприяло визначенню найважливіших факторів виникнення цього захворювання.

3. У жінок з лейоміомою матки часто трапляються клінічні прояви порушення вегетативного гомеостазу, що потребує пильної уваги лікарів акушерів-гінекологів, терапевтів і сімейних лікарів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жилка Н. Я. Репродуктивне здоров'я в Україні / Н. Я. Жилка // Нова медицина. – № 2 (19). – 2005. – С. 4–5.

2. Захарьян Е. А. Нейроциркуляторная дистония — патология соединительного матрикса / Е. А. Захарьян, В. Ф. Кубышкин, В. А. Ионов, // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. 1, № 2 (2). – С. 116.

3. Збереження репродуктивного здоров'я жінки — основа формування здорової нації / В. В. Камінський, Л. Б. Маркін, С. І. Жук [та ін.] // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 58–59.

4. Акушерство та гінекологія : нац. підручник у 4-х томах // за ред. В. М. Запорожана. – К., 2012. – Т. 4. Оперативна гінекологія. – 1070 с.

5. Подольський В. В. Репродуктивне здоров'я жінок — важлива проблема сучасності / В. В. Подольський // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 100–104.

6. Подольський Вл. В. Стан репродуктивного здоров'я з порушеннями вегетативного гомеостазу / Вл. В. Подольський // Здоровье женщины. – 2013. – № 9 (85). – С. 139–142.

7. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков, В. А. Лебедев. – М. : ГЭОТАР, 2011.

8. Тихомиров А. Л. Патогенетическое обоснование профилактики миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. А. Леденкова, А. Е. Батаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (1). – С. 75–78.

REFERENCES

1. Zhylyka N.Ya Reproductive Health in Ukraine. *Nova medytsyna* 2005; 2 (19): 4-5.

2. Zakharian E.A., Kubyshekin V.F., Lonov V.A. Neurocirculatory dystonia as a pathology of coupling matrix. *Krymsky zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsyny* 2011; 1, 2 (2): 116.

3. Kaminskyi V.V., Markin L.B., Zhuk S.I. et al. Reproductive health of women — the foundation of a healthy nation. *Zdorovya Ukrainy* 2008; 9: 58-59.

4. Zaporozhan V.M. (ed.) National tutorial "Obstetrics and Gynecology" in 4 volumes. *Operatyvna ginekologiya*. Kyiv 2012; 1070 p.

5. Podolsky V.V. Reproductive health is an important health problem of our time. *Zdorovye zhenshchiny* 2003; 1 (13): 100-104.

6. Podolsky V. V. Reproductive health in women with violation of autonomic homeostasis. *Zdorovye zhenshchiny* 2013; 9 (85): 139-142.

7. Strizhakov A.N. Davidov A.I., Pashkov V.M., Lebedev V.A. Benign diseases of the uterus. Moscow, GEOTAR, 2011, p. 288.

8. Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A., Bataeva A.E. Pathogenetic substantiation of prevention of uterine fibroids. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2011; 10 (1): 75-78.

Надійшла 2.06.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська



I. М. Самарський, В. М. Абраменко, В. В. Пирогов

ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ СТЕНОЗУЮЧИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СОННИХ АРТЕРІЙ

Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

УДК 616.133.33-004.6

I. М. Самарський, В. М. Абраменко, В. В. Пирогов

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина

Целью исследования было сравнение частоты осложнений после хирургического лечения стенозирующих заболеваний сонных артерий с интраоперационным использованием антигипоксантов и без них. Показано, что частота осложнений после каротидной эндартерэктомии составила 97,7 %. Наиболее частым осложнением является реперфузионный синдром (33,6 %). Интраоперационная нейропротекция с использованием неотона позволяет уменьшить периоперационный риск в 7,1 раз (до 13,7 %). Обсуждается целесообразность использования антигипоксантов в хирургическом лечении больных со стенозом сонных артерий.

Ключевые слова: стенозирующие заболевания, эндартерэктомия, реперфузионный синдром, антигипоксанты.

UDC 616.133.33-004.6

I. M. Samarsky, V. M. Abramenko, V. V. Pirogov

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF CAROTID STENOSIS

Military Clinical Medical Center of the South Region, Odessa, Ukraine

Carotid stenosis is a common complication of atherosclerosis, occurring in 0.25–7.5% of the population. Since 50's of XX c. surgical treatment of carotid stenosis has become the "gold standard".

The aim of the study was to compare complication rates after carotid endarterectomy with and without intraoperative use of antihypoxants.

Materials and methods. A retrospective analysis of 172 medical records (2008–2013) was performed. The intraoperative neuroprotection was used in the first group (29 patients). Remaining 143 patients (group II) were treated according to a conventional scheme.

Inclusion criteria: > 60% carotid stenosis with prior transient ischemic attacks or amaurosis fugax; discirculatory encephalopathy; prior ischemic stroke; high-risk atherosclerotic plaques; > 70% carotid stenosis despite stable atherosclerotic plaque without clinical signs of chronic cerebrovascular insufficiency.

Exclusion criteria: restenosis after carotid endarterectomy or carotid stenting; post-radiation stenosis; vertebrobasilar stenosis; extra-intracranial microanastomoses on the affected side, severe arrhythmias, respiratory failure, heart failure NYHA III–IV, high perioperative risk.

The first group of patients received a bolus injection of 20 ml creatine phosphate 2% (neoton "Alfa Wassermann") during endarterectomy, followed by a continuous infusion (1 ml/min). For this purpose a 7F catheter was introduced antegradely.

The results were processed with the methods of contingency table and variance analyses using the Statistica 6.15 software (StatSoftInc., USA).

Results. The complications after carotid endarterectomy occurred in 97.9% of cases with the reperfusion syndrome being the most frequent (33.6%). The intraoperative use of neoton infusion reduced the risk of complications 7.1 times (19.7%).

Key words: carotid stenosis, endarterectomy, antihypoxants, reperfusion.

Стеноз сонних артерій — поширене ускладнення системного атеросклерозу. За даними провідних фахівців, він наявний у 0,25–7,5 % населення розвинутих країн. Ризик виникнення патології у чоловіків у 1,5–2 рази вищий [1–3]. Починаючи з 50-х років ХХ ст. хірургічний метод лікування стенозуючих захворювань сонних артерій є «золотим стандартом». Утім, досі при виконанні каро-

тидної ендартеректомії нерідко виникають ускладнення, які значно знижують якість життя хворих. Найчастіше трапляються реперфузійні ускладнення, інсульти, інфаркти міокарда, рідше — рестенозування. У літературі описані випадки церебральної гіперперфузії, післяопераційних внутрішньомозкових крововиливів, невропатій черепно-мозкових нервів, ускладнень з боку операційної

рани, клінічно «німих» змін на МРТ-сканах. Церебральному гіперфузійному синдрому властиві такі прояви, як іпсилатеральний головний біль, підвищений артеріальний тиск, судомний синдром та/або прояви неврологічного дефіциту. Рестеноз і гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) належать до відтермінованих ускладнень [1; 3; 4], частота яких після виконаних хірургічних



втручань варіює залежно від периопераційного ризику й особливостей техніки операції (традиційна або еверсійна) [1; 4; 5].

Реперфузійний синдром в умовах реваскуляризації головного мозку є не стільки непередбаченим ускладненням, скільки програмованим і невід'ємним станом після виконаних хірургічних втручань. В основі реперфузійного синдрому лежить мультифакторний процес ушкодження і дисфункції первинно ішемізованого органа або тканини в результаті відновлення артеріального кровотоку, що призводить до ушкодження клітинних мембран, з активацією процесів апоптозу та некрозу клітин, що виникають унаслідок порушення енергетичного й іонного обміну зі збільшенням продукції токсичних форм кисню. Саме тому патолофізіологічно обґрунтованим є інтраопераційне використання антигіпоксантив.

Слід зазначити, що реперфузійний синдром — не казуїстика, цей асоційований з операціями на магістральних артеріях голови стан — досить часто ускладнення, яке може призводити до значного неврологічного дефіциту і є причиною до 35 % усіх летальних результатів при втручанні на сонних артеріях [4; 5].

Мета дослідження — порівняння частоти ускладнень після хірургічного лікування стенозуючих захворювань сонних артерій з інтраопераційним використанням антигіпоксантив і без них.

Матеріали та методи дослідження

Ретроспективний аналіз медичної документації проведено на базі ВМКЦ ПР за 2008–2013 рр. Вивчено записи 172 клінічних випадків, серед них у 29 хворих застосовували інтраопераційну нейропротекцію за допомогою препарату неотону (I група). Решта пацієнтів (n=143, II група) лікува-

лася відповідно до конвенційної схеми ведення.

Використані такі критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність стенозу сонних артерій більше 60 % у поєднанні з перенесеними раніше транзиторними ішемічними атаками (ТІА) або *amaurosis fugax*, дисциркуляторною енцефалопатією, ішемічним інсультом, наявністю емболонебезпечних атеросклеротичних бляшок; наявність стенозу сонних артерій більше 70 % за відсутності клінічних проявів хронічної судинно-мозкової недостатності та за стабільної атеросклеротичної бляшки.

Критерії виключення: пацієнти з рестенозом після раніше виконаної каротидної енд-артеректомії або каротидного стентування, пострадіаційними стенозами сонних артерій; переважним ураженням вертебро-базиллярного басейну (ураження хребетних і підключичних артерій); виконаними раніше екстра-інтракраніальними мікроанастомозами на боці оклюзії; тяжкими порушеннями ритму серця (миготлива аритмія, фібриляція та тріпотіння передсердь і шлуночків); вираженою дихальною недостатністю; серцевою недостатністю III–IV функціональних класів. Також не увійшли в дослідження пацієнти, що мали протипоказання, пов'язані з високим периопераційним ризиком (гострий коронарний синдром, наявність гемодинамічно значущої звивистості або кінкінг сонної артерії, виражений кальциноз атеросклеротичної бляшки).

Оперативні втручання виконували за такою методикою. Хворого вкладали на операційний стіл у положенні на спині, між лопатками під верхній плечовий пояс пацієнта підклали валик, голова хворого знаходилася на подушці і була повернена у бік, протилежний операції. Верхня межа операційного поля — нижня щелепа, нижня межа — верхній край

ключиці, передня межа — середина лінії шиї, задня межа — трапецієподібний м'яз. Після обробки операційного поля розріз починали позаду мочки вуха, від нижнього краю соскоподібного відростка або на 1,5–2 см за кут нижньої щелепи і по передньому краю груднино-ключично-соскоподібного м'яза до межі між середньою і нижньою третинами шиї.

Розсікали підшкірну жирову клітковину і підшкірний м'яз, потім передній листок фасції Грубера, гострим шляхом виділяли груднино-ключично-соскоподібний м'яз, відводили його убік. Розсікали власну фасцію шиї. Загальну сонну артерію виділяли і брали на тримач. Перед мобілізацією біфуркації сонної артерії для запобігання брадикардії та різким коливанням артеріального тиску вводили 3,0 мл розчину новокаїну (0,5 %) у ділянку гломуса.

Потім виділяли верхню щитоподібну та зовнішню сонну артерію, під якими проводили еластичні гумові тримачі, змочені фізіологічним розчином. Насамкінець виділяли внутрішню сонну артерію, однак цьому часто перешкоджала дуга під'язикового нерва. При високому розташуванні біфуркації загальної сонної артерії перерізували заднє черевце двочеревного м'яза. Усі маніпуляції з артеріями виконували обережно через небезпеку відриву елементів бляшки.

Перед перетисненням артерій хворому вводили внутрішньовенно від 2500 до 5000 одиниць гепарину. Першою перетиснули внутрішню сонну артерію, потім — загальну сонну і, нарешті, зовнішню сонну артерію.

По передньобічній поверхні загальної сонної артерії скальпелем виконували артеріотомію. За допомогою судинних ножиць розріз розширювали у дистальному напрямі вздовж внутрішньої сонної артерії до видимого кінця бляшки. Аналогічно проксимально розтинали загальну сонну артерію





Рис. 1. Введення розчину креатинінфосфату

до незміненої артеріальної стінки.

У внутрішню сонну артерію антеградно через артеріотомічний отвір на глибину 7–8 см установлювали катетер 7F, за допомогою якого одразу болюсно вводили 20 мл розчину екзогенного креатинінфосфату (неотон “Alfa Wassermann”) у розведенні 2 г на 100 мл фізіологічного розчину, далі продовжували інфузію по 1 мл за хвилину під час ендартеректомії (рис. 1).

Ендартеректомію виконували з використанням лопаточок, бляшку видаляли до її стоншення або, якщо бляшка була пролонгованою, відсікали її в місці стоншення. Після видалення бляшки краї відсіченої інтими підшивали до стінки артерії атравматичною ниткою пролен 6/0, перевіряли ретроградний кровотік з артерій і починали пришивати алопатку. Через 15–20 хв знову болюсно вводили 20 мл того ж розчину і продовжували інфузію зі

швидкістю 1 мл/хв. Перед закінченням пришивання алопатки вводили болюсно залишки розчину, після чого видаляли катетер і накладали останні шви на алопатку так, щоб максимальна ширина її після накладання не перевищувала 5 мм — для запобігання у подальшому аневризматичному розширенню.

Статистичний аналіз одержаних даних проводили методами аналізу таблиць спряженості та дисперсійного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.15 (StatSoft Inc., США) [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що середній вік хворих дорівнював (58,5 ± 1,1) року, серед пацієнтів переважали чоловіки (73,3 %).

Реперфузійний синдром у вигляді головних болів у ранньому післяопераційному періоді, артеріальної гіпертензії та помірної осередкової мозкової симптоматики виник у 48 пацієнтів II групи та лише в 1 хворого I групи. Також достатньо часто реєструвалися гематоми, ТІА у вигляді парестезій, аритмії, іноді — ГПМК за ішемічним типом і кровотечі (табл. 1). Середній обсяг крововтрати становив (193,4 ± 2,4) мл.

При аналізі віддалених результатів оперативного втручання встановлено, що майже у кожного пацієнта з проявами

реперфузійного синдрому відзначалися явища резидуальної неврологічної симптоматики. Утім, застосування медикаментозної нейропротекції дозволило запобігти розвитку цього ускладнення.

Загалом, ефективність застосованого методу виявилася достатньо високою: якщо загальна кількість ускладнень у II групі становила 97,9 %, то у I групі не перевищувала 13,7 % ($\chi^2=131,86$; $df=1$; $p<0,001$).

Незалежно від виду гіпоксії, в основі всіх характерних для неї порушень лежить недостатність головної клітинної енергоутворюючої системи мітохондріального окисного фосфорилювання. Дефіцит енергії, зокрема аденозинтрифосфату (АТФ), що лежить в основі будь-якого виду гіпоксії, призводить до якісно однотипних метаболічних і структурних зрушень у різних органах і тканинах. Зменшення концентрації АТФ у клітині активує анаеробний гліколіз. Це дозволяє частково компенсувати дефіцит АТФ, однак нагромадження лактату призводить до розвитку метаболічного ацидозу, який порушує перебіг багатьох ферментативних реакцій і разом із тим активує деякі фосфоліпази та протеази, що спричинює посилення розпаду фосфоліпідів і білків, деструкцію клітинних структур [4; 7].

Основою нейропротективного ефекту креатинфосфату є здатність брати безпосередню участь у фосфорилюванні аденозиндифосфату (АДФ), що збільшує кількість АТФ у клітині. Також препарат стабілізує мембрани ішемізованих нейронів.

Наведене вище свідчить про доцільність інтраопераційного застосування антигіпоксичних засобів при хірургічному лікуванні хворих зі стенотичним ураженням сонних артерій.

Висновки

1. Частота ускладнень після каротидної ендартеректомії,

Ускладнення після оперативних втручань з приводу стенозу сонних артерій, абс. (%)

Таблиця 1

Ускладнення	I група, n=29	II група, n=143
ТІА	—	17* (11,9)
ГПМК	—	5 (3,5)
ГІМ	—	2 (1,4)
Аритмія	1 (3,4)	21 (14,7)
Кровотечі	—	2 (1,4)
Гематоми	2* (6,9)	42* (29,4)
Летальні випадки	—	3 (2,1)
Реперфузійний синдром	1* (3,4)	48* (33,6)
Усього	3* (13,7)	140* (97,9)

Примітка. * — відмінності між групами є статистично значущими ($p<0,05$).



виконаної з приводу стенозуючих захворювань сонних артерій, становить 97,9 %.

2. Найчастішим ускладненням після каротидної ендартеректомії є реперфузійний синдром (33,6 % від загальної кількості оперативних втручань).

3. Застосування інтраопераційної нейропротекції шляхом болюсного введення неотону дозволяє зменшити періопераційний ризик у 7,1 разу (до 13,7 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Management of vascular risk factors in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) / J. F. Meschia, J. H. Voeks, P. P. Leimgruber [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2014. – Vol. 3 (6). – e001180.

2. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups / M. de Weerd, J. P. Greving, B. Hedblad [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45 (8). – P. 2366–2371.

3. Evidence-based carotid artery-based interventions for stroke risk reduction / C. K. Ozaki, P. S. Sobieszcyk, K. J. Ho [et al.] // Curr Probl Surg. – 2014. – Vol. 51 (5). – P. 198–242.

4. Metabolic syndrome predicts restenosis after carotid endarterectomy /

W. T. Williams, R. Assi, M. R. Hall [et al.] // J Am Coll Surg. – 2014. – Vol. 219 (4). – P. 771–777.

5. Adverse events in carotid endarterectomy from a medicolegal perspective / P. F. Svider, G. P. Vidal, O. Zumba [et al.] // Vasc Endovascular Surg. – 2014. – Vol. 48 (5/6). – P. 425–429.

6. Боровиков В. П. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 700 с.

7. Коррекция синдрома доброкачественной внутричерепной гипертензии при выполнении каротидной эндартеректомии путем фармакологического улучшения венозного оттока для профилактики синдрома церебральной гиперперфузии / Ю. В. Родин, Д. Ш. Дюба, Н. В. Яснопольская, Р. Ю. Юсупов // Хірургія України. – 2012. – № 4. – С. 87–92.

REFERENCES

1. Meschia J.F., Voeks J.H., Leimgruber P.P., Mantese V.A., Timaran C.H., Chiu D., Demaerschalk B.M., Howard V.J., Hughes S.E., Longbottom M., Howard A.G., Brott T.G. Management of vascular risk factors in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). J Am Heart Assoc. 2014, Nov 26; 3 (6): e001180.

2. De Weerd M., Greving J.P., Hedblad B., Lorenz M.W., Mathiesen E.B., O'Leary D.H., Rosvall M., Sitzer M., de Borst G.J., Buskens E., Bots M.L. Pre-

diction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. Stroke 2014 Aug; 45 (8): 2366-2371.

3. Ozaki C.K., Sobieszcyk P.S., Ho K.J., McPhee J.T., Gravereaux E.C. Evidence-based carotid artery-based interventions for stroke risk reduction. Curr Probl Surg. 2014, May; 51 (5): 198-242.

4. Williams W.T., Assi R., Hall M.R., Protack C.D., Lu D.Y., Wong D.J., Vasilas P., Dardik A. Metabolic syndrome predicts restenosis after carotid endarterectomy. J Am Coll Surg. 2014, Oct; 219 (4): 771-777.

5. Svider P.F., Vidal G.P., Zumba O., Mauro A.C., Haser P.B., Graham A., Rahimi S. Adverse events in carotid endarterectomy from a medicolegal perspective. Vasc Endovascular Surg. 2014, Jul-Aug; 48 (5/6): 425-429.

6. Borovik V.P. STATISTICA: The Art of computer data analysis. SPB., Peter, 2003, 700 p.

7. Rodin Yu.V., Dyuba D.Sh., Yasnopolska N.V., Yusupov R.Yu. Correction of benign intracranial hypertension when performing carotid endarterectomy by pharmacological improve venous outflow for the prevention of cerebral hyperperfusion syndrome. Khirurgiya Ukrainy 2012; 4: 87-92.

Надійшла 8.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. Й. Лекан

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 614.442:614.47+615.035.1+615.635.4

Т. Л. Гридіна

ЛІКУВАННЯ ГРИПУ — ЗАВЖДИ АКТУАЛЬНЕ ПИТАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 614.442:614.47+615.035.1+615.635.4

Т. Л. Гридіна

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА — ВСЕГДА АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Приведены данные, свидетельствующие о необходимости постоянного контроля за количеством заболеваний гриппом и изменчивостью возбудителя с использованием генетических методов исследования, что позволит регистрировать циркуляцию резистентных штаммов. Серотипы таких штаммов являются новыми для иммунной системы человека, поэтому отсутствует коллективный иммунитет к ним. Разработка химиотерапевтических средств для этиотропной терапии гриппа остается актуальной задачей вирусологии и медицины. Специфическая профилактика вакцинами из циркулирующих штаммов может быть эффективным средством только для групп с повышенным риском заболевания. Тактика сочетания вакцинации и применения эффективной этиотропной терапии позволит и в дальнейшем не допускать распространения пандемий гриппа.

Ключевые слова: грипп, изменчивость, вакцинопрофилактика, этиотропная терапия.

UDC 614.442:614.47+615.035.1+615.635.4

T. L. Grydina

INFLUENZA TREATMENT IS ALWAYS IMPORTANT PROBLEM

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The paper presents evidence of the need for constant monitoring flu incidence and the variability of the pathogen using genetic methods of research, which will record the circulation of resistant strains. Serotypes circulating strains are often a new to the human immune system. So there is no herd immunity to them. WHO recommends as influenza therapeutic agents of the first line amantadine, remantadin which are effective against the strains of influenza A viruses. Second line drugs are considered neuraminidase inhibitors (zanamivir, oseltamivir) which are effective against influenza viruses A and B. But the vast majority of human isolates of influenza viruses rapidly acquire resistance to remantadin, oseltamivir. The development of new chemotherapeutic agents for the causal treatment of influenza remains relevant task virology and medicine. Specific vaccination with vaccines containing current circulating strains, can be a very effective means for the groups with an increased risk of the disease. Combination of vaccination and the use of effective causal therapy will help to prevent the spread of influenza pandemics in the future.

Key words: influenza, variability, immunizations, causal therapy.

Грип — гостра вірусна інфекція дихального шляху, яка реєструється в усіх регіонах планети і проявляється у вигляді сезонних спалахів, епідемій [1]. Пандемії та епідемії грипу викликають інтерес саме через значні ушкодження, які можуть спричинитися здоров'ю населення. Кілька разів на сторіччя виникають пандемії грипу, які вражають десятки мільйонів людей [2]. Протягом ХХ ст. зареєстровано три пандемії грипу А людей: 1918,

1957 та 1968 рр., що були викликані різними антигенними підтипами (H1N1, H2N2 та H3N2 відповідно) [3]. Вони призвели до загибелі значної кількості людей. Тому у 2001 р. віруси грипу були включені ВООЗ до третьої категорії потенційних агентів біологічної зброї [4].

З 2005 р. спостерігаються епідемічні спалахи, викликані штамом пташиного грипу H5N1 [5; 6]. У 2009 р. у світі почав розповсюджуватися вірус грипу А/Каліфорнія/04/2009 (H1N1),

геном якого містить гени вірусів грипу птахів, свиней і людини, тому ВООЗ оголосила пандемію, викликану цим штамом [1]. З 1996 по 2012 рр. в усьому світі реєструвалися випадки інфікування людей вірусами грипу H7 (H7N2, H7N3 і H7N7). У 2013 р. кількість випадків інфікування людей вірусом грипу H7 у Китаї значно підвищилася [7]. Більшість із них були пов'язані зі спалахами хвороби серед свійських птахів. У людей інфекція частіше пере-



бігала у вигляді кон'юнктивіту та захворювань верхніх дихальних шляхів. Спостерігалося можливість інфікування від тварин до людини, а також від людини до людини [7].

Збудниками грипу є РНК-геномні віруси, які належать до родини *Orthomyxoviridae*, що містить шість родів: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Isavirus*, *Quarantavirus*, *Thogotovirus*. Саме представники перших трьох родів можуть викликати захворювання на грип у людей. Віруси грипу серотипу А вражають людину, деякі види тварин (коней, свиней) і птахів. До цієї ж родини зараховують і збудників вірусу грипу птахів, що підрозділяють на 16 субтипів гемаглютиніну (H1–H15) і 9 субтипів нейрамінідази (N1–N9), які можуть реасортуватись у різних рекомбінаціях [8]. Віруси грипу типу В і С патогенні тільки для людей. Відповідно до класифікації ВООЗ (1980), до складу вірусів грипу людини типу А можуть входити один з трьох гемаглютинінів (H1, H2, H3) та одна з двох нейрамінідаз (N1, N2) [9].

Вірусам грипу А і В притаманна наявність рецепторів гемаглютиніну та нейрамінідази. За допомогою гемаглютиніну вірус адсорбується на чутливих клітинах. Нейрамінідаза є ферментом, що відповідає за вихід віріонів з клітин хазяїна. Антитіла до цих глікопротеїдів мають велике значення для протигрипозного імунітету [5; 6]. Вірус грипу С не містить нейрамінідази. До його складу входить гемаглютинін-естеразний білок (HEF), який сприяє проникним властивостям вірусу.

Таким чином, протягом останніх 10–15 років віруси грипу птахів унаслідок мутацій змінили свої біологічні властивості, набули можливості долати хазяйський бар'єр з безпосереднім інфікуванням людей, викликати тяжкі клінічні форми захворювання, які можуть закінчуватися летально. Нові штами

вірусів грипу птахів H5N1, H7N9 та свиней H1N1 — небезпечні патогени для людини. Є великий ризик виникнення нових пандемічних штамів вірусу грипу внаслідок реасортації [8].

Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають одне з провідних місць серед усієї інфекційної патології. Легкість передачі збудника повітряно-краплинним шляхом, висока чутливість організму призводять до частих захворювань з епідемічним розповсюдженням інфекції у колективах [10]. Грип зумовлює зниження імунологічної реактивності, що часто може призводити до загострення багатьох хронічних захворювань, а також виникнення вторинних бактеріальних ускладнень [11]. Найчастішим і дуже серйозним серед них є гостра пневмонія, яка при грипі має змішаний вірусно-бактеріальний характер. Добре аргументованою є гіпотеза, що вірус грипу індукує виражені вторинні імунodefіцити, які призводять до ушкодження легенів такими збудниками, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

Грип у дітей відрізняється від захворювання у дорослих більш тяжким перебігом [2; 12]. Імовірність розвитку ускладнень підвищується відповідно до зменшення віку дитини. Сучасні противірусні засоби для лікування грипу мають низку обмежень для дітей, що часто пов'язано з вузьким спектром їх противірусної активності, швидким розвитком стійкості до цих вірусів, високою вартістю та складнощами при використанні [13].

Перебіг захворювання в осіб похилого віку (після 60 років), як і у дітей, також виявляється більш тяжким, тривалішим, з більшою кількістю ускладнень [14]. В осіб цієї вікової групи переважають порушення серцево-судинної системи, пневмонії. Існує концепція відстроченої смерті при

грипі, що базується на багатьох клінічних спостереженнях, які свідчать про загострення через грип попередніх хронічних патологій, що й призводить до смерті [14].

Ефективним заходом захисту населення при грипі є вакцинопрофілактика [15]. Вона особливо доцільна саме для людей з груп підвищеного ризику, бо зменшує кількість тяжкого перебігу захворювання та виникнення ускладнень на 60 %, а випадків смерті — на 80 %. За даними ВООЗ, саме завдяки щорічній вакцинації серед груп ризику останнім часом вдалося суттєво знизити інтенсивність епідемій грипу у багатьох європейських країнах і США [16].

Щороку ВООЗ публікує рекомендації щодо складу вакцини проти грипу, з вмістом трьох найбільш актуальних циркулюючих штамів. Однак при проведенні вакцинації проти грипу виникають певні труднощі, оскільки процеси виготовлення, контролю та закупівлі вакцин є більш тривалими, аніж поява нових циркулюючих патогенних штамів [15]. Тому ВООЗ пропонує в усіх національних планах забезпечення готовності до пандемії грипу створити необхідний резерв етіотропних хіміотерапевтичних протигрипозних засобів, які можуть посприяти проведенню лікувально-профілактичних заходів у разі підвищення кількості хворих на грип. Це другий шлях боротьби з грипом [17].

Для хіміотерапії вірусних інфекцій можливі два підходи: вплив на клітинний рецептор, який використовується вірусом для проникнення в клітину, а також на рецепторозв'язувальні детермінанти вірусу. Препарати повинні мати високий рівень противірусної дії при мінімальному ушкоджувальному впливі на клітини організму хазяїна, до того ж ефективність противірусних хіміопрепаратів залежить від захисних сил ор-



ганізму, напруженості імунітету [18].

Принцип хіміотерапії, заснований на впливі препаратів безпосередньо або опосередковано на функції геному вірусів, стосується спрямованого (селективного) інгібування етапів вірусної репродукції та опосередкованої дії на клітинну хазяїна. У цьому разі йдеться про інгібітори пенетрації, депротейнізації вірусу, транскрипції вірусного геному, вірус-специфічних ДНК- і РНК-полімераз, вірусних поліпептидів або комплексних вірусних антигенів. Крім того, можливе застосування речовин, що впливають на біологічно активні субстанції, які беруть участь у механізмі внутрішньоклітинної репродукції вірусу. Також як хіміотерапевтичні засоби можна розглядати речовини, що впливають на уражені вірусом клітини, сприяючи їх елімінації організмом [18].

Клітинні рецептори розпізнаються активними центрами вірусного капсиду, які зазвичай локалізовані на поверхні одного з капсидних білків вірусу, наприклад гемаглютиніну вірусу грипу. Для вірусів, що використовують убіквітарні рецептори, зокрема ортоміксовіруси, чутливість клітин лімітується іншими факторами, наприклад, можливістю специфічного процесингу вірусних білків. Відомі приклади інгібування рецепції вірусів шляхом конкурентного блокування їх рецепторозв'язувальних детермінант природними або синтетичними аналогами клітинного рецептора [19].

Серед лікарських засобів, що використовують при грипі, пріоритет належить етіотропним препаратам, дія яких спрямована безпосередньо на збудника інфекції. Ці препарати доцільно розглядати з урахуванням місця втручання їх у цикл репродукції вірусу грипу.

Найбільш досліджені серед протигрипозних хіміопрепаратів — похідні класу адаманта-

нів: амантадин (1-аміноадамантан) і ремантадин (альфаметил-1-адамантанматиламін гідрохлорид) [20]. Ці препарати є селективними інгібіторами вірусу грипу А, блокуєрами M_2 -каналів. Їх протівірусний вплив реалізується шляхом гальмування процесу синтезу М-білка вірусу грипу, що призводить до порушення усього процесу репродукції та збирання повноцінних віріонів. Адаманти не спричиняють віруліцидної дії та не впливають на адсорбційну властивість вірусу грипу у чутливих клітинах [20].

Інша велика група широко відомих протигрипозних препаратів — інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір або таміфлю), які, блокуючи ключовий фермент сіалідазу, гальмують вихід віріонів з інфікованих клітин. Це запобігає можливості проникнення вірусу до здорових клітин і впливає на процеси розвитку й розповсюдження інфекції [21].

У медичній практиці при лікуванні грипу часто використовують інгібітори протеолізу, оскільки протеолітичне нарізання є універсальним механізмом активації різноманітних специфічних білків, у тому числі вірусних, а для набуття вірусом інфекційних властивостей гемаглютиніну вірусу грипу неодмінно повинен пройти етап протеолітичного нарізання. До таких препаратів належать апротинін, Е-амінокапронова кислота, пара-амінобензойна кислота (амбен) та ін. [22].

При етіотропному лікуванні грипу та ГРВІ використовують і хіміопрепарати, що є активними й при інших вірусних патологіях: рибавірин, плеконарол, аміксин, арбідол. Аміксин впливає на Т-клітини, стимулюючи в них синтез пізнього інтерферону, який підтримується в терапевтичних концентраціях у крові протягом тривалого часу. Крім того, аміксин безпосередньо спричиняє протівірусну дію, тобто є полімодальним протівірусним препаратом широко-

го спектра дії (при грипі, ГРВІ, герпесі, гепатитах В і С та ін.) [23].

Аналогічним чином діє й арбідол. Він спричиняє імуномодуючий вплив і є протівірусним етіотропним препаратом, який пригнічує репродукцію вірусів грипу А, виділених від людини та птахів. До того ж арбідол ефективний щодо вірусів грипу В і С, аденовірусу, респіраторно-синтиціального вірусу [24].

Нині, за рекомендаціями ВООЗ, протигрипозними терапевтичними препаратами першого ряду, ефективними щодо штамів вірусів грипу А, є похідні адамантанового ряду (амантадин, ремантадин). Препаратами другого ряду, ефективними щодо вірусів грипу А та В, вважаються інгібітори нейрамінідази (занамівір, озельтамівір). Проте переважна більшість людських ізолятів вірусів грипу швидко набувають стійкості до дії ремантадину, озельтамівіру [25; 26].

До 2007 р. щорічні спостереження за резистентністю вірусів грипу А і В щодо інгібіторів нейрамінідази визначали низький рівень — < 1 % [27]. У дослідженні, оприлюдненому у 2013 р., наведені результати, які свідчать про те, що ізолят штаму вірусу H7N9, виділений від першого хворого на грип з підтвердженим діагнозом, містить змішану популяцію. Приблизно 35 % віріонів несли у собі мутацію R292K, яка робила їх нечутливими до інгібіторів нейрамінідази. Подальше використання інгібіторів нейрамінідази для лікування від грипу пацієнтів, інфікованих стійкими штамми, може призвести до посиленого розповсюдження саме стійких штамів. Тому автори наголошують на необхідності застосування генних методів нагляду за вірусною популяцією, що дозволить виявляти стійкі штамми вірусу грипу [28].

Безперечно, крім етіотропної терапії, у разі захворюван-



ня на грип, лікарі зазвичай використовують патогенетичне та симптоматичне лікування з урахуванням загального стану й особливостей пацієнта.

Загалом можна стверджувати, що проблема лікування грипу остаточно не розв'язана, оскільки немає універсального засобу, який дозволить у разі виникнення пандемічної ситуації у короткий термін ліквідувати її. Серотипи циркулюючих штамів вірусу грипу часто виявляються новими для імунної системи людини, внаслідок чого до цих збудників відсутній колективний імунітет. Тому створення нових хіміотерапевтичних препаратів з метою розширення арсеналу протигрипозних засобів є вкрай актуальним завданням сучасної медичної науки. Така тактика дозволить і в подальшому стримувати виникнення й розгортання епідемій та пандемій грипу.

Висновки

1. Грип є масовою інфекцією, яка потребує постійного контролю як за кількістю захворюєлих, так і за змінами самого збудника цієї інфекції.

2. Специфічна профілактика грипу за допомогою вакцин з актуальних циркулюючих штамів може бути ефективним заходом захисту лише для людей з груп підвищеного ризику.

3. Розробка нових хіміотерапевтичних засобів для етіотропної протигрипозної терапії дозволить швидко реагувати на підвищення захворюваності на грип з метою запобігання поширенню та розвитку пандемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Грипп* [Електронний ресурс] // Інформаційний бюллетень. – 2009, апр. – № 211. – Режим доступу : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/index.html>

2. *Горенков Р. В.* Острые респираторные заболевания и грипп — методы борьбы / Р. В. Горенков // *Лечащий врач*. – 2012. – № 3. – С. 92–96.

3. *Kilbourne E.* Influenza Pandemic of the 20th Century / E. Kilbourne //

Emerging Inf. Dis. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 9–14.

4. *The World health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life.* – Geneva, 2002. – 248 p.

5. *Каверин Н. В.* Ортомиксовирусы // *Медицинская вирусология / Н. В. Каверин, Д. К. Львов*; под ред. Д. К. Львова. – М. : Мед. информ. агентство, 2008. – С. 176–182.

6. *Колобухина Л. В.* Грипп // *Медицинская вирусология / Л. В. Колобухина, Д. К. Львов, Е. И. Бурцева*; под ред. акад. РАМН Д. К. Львова. – М. : Мед. информ. агентство, 2008. – С. 382–393.

7. *Актуальная информация о вирусе птичьего гриппа А(Н7N9), предоставленная Европейским региональным бюро ВОЗ* [Электронный ресурс] // Обновленный обзор ситуации. – 2013, май. – Вып. 3. – Режим доступа : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/188534/WHO-Regional-Office-for-Europe-update-on-avian-influenza-AH7N9-virus,-Situation-update-3,-9-May-2013-Rus.pdf

8. *Start of the 2014/15 influenza season in Europe: drifted influenza A(H3N2) viruses circulate as dominant subtype* [Electron resource] / E. Broberg, R. Snacken, C. Adlhoch [et al.] // *Euro Surveill.* – 2015. – Vol. 20, N 4. – Access mode : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21023>.

9. *Діагностика, лікування та профілактика грипу* / І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко, Н. О. Виноград. – К. : Медкнига, 2011. – 190 с.

10. *Грипп.* Клиническая симптоматика [Электронный ресурс] / Т. В. Сологуб, М. Ю. Ледванов, В. П. Малый [и др.] // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 12. – С. 27–29. – Режим доступа : http://www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=7784261

11. *Иммунопрофилактика и лечение гриппа и ОРЗ* / Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов, О. В. Назар [и др.]. – К. : Медкнига, 2008. – 108 с.

12. *Харламова Ф. С.* Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений / Ф. С. Харламова // *Лечащий врач*. – 2007. – № 1. – С. 23–28.

13. *Профілактика гострих респираторних інфекцій у школярів початкових класів* / С. П. Няньковський, М. С. Яцула, О. С. Івахненко, Н. Є. Громик // *Современная педиатрия*. – 2012. – № 2. – С. 65–68.

14. *Найхин А. Н.* Формирование гуморального и секреторного иммунитета у пожилых людей при разных схемах вакцинации против гриппа / А. Н. Найхин, Л. Г. Пуденко, Н. Ан-

ден // *Вопросы вирусологии*. – 1998. – № 1. – С. 20–24.

15. *Хомутянська Н. І.* Імунопрофілактика грипу в сучасних умовах : (огляд літератури) / Н. І. Хомутянська, В. М. Фролов // *Український медичний альманах*. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 198–202.

16. *Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness — United States* [Electronic resource] / B. Flannery, J. Clippard, R. K. Zimmerman [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2015. – Vol. 64. – P. 10–15. – Access mode : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6401a4.htm>

17. *Печінка А. М.* Нові можливості сезонної профілактики гострих респираторних захворювань / А. М. Печінка // *Інфекційні хвороби*. – 2012. – № 1. – С. 23–27.

18. *Острые респираторные вирусные инфекции: современная диагностика, подходы к выбору терапии* / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, А. В. Черкасова, Е. В. Братусь // *Український медичний часопис*. – 2012. – № 5. – С. 67–70.

19. *Зайцев А. А.* Фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций / А. А. Зайцев // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 102–106.

20. *Механизм антивирусного действия производных адамантана* / М. К. Индулен, В. А. Калныня, Г. М. Рязанцева, В. И. Бубович. – Рига, 1981. – 168 с.

21. *Awadalla H. I.* Human pandemic threat by H5N1 (avian influenza) [Electronic resource] / H. I. Awadalla, N. F. El-Kholy // *African Journal of Microbiology Research*. – 2014. – Vol. 8, N 5. – P. 406–410. – Access mode : <http://www.academicjournals.org/AJMR>

22. *Lozitsky V. P.* Anti-infectious actions of proteolysis inhibitor E-aminocaproic acid (E-ACA) / V. P. Lozitsky // *NIAID, NIH Frontiers in Research*; eds. by V. S. Georgiev, K. A. Western, J. J. McGowan. – Totowa : Humana Press Inc., 2008. – Vol. 1. – P. 193–198.

23. *Андронати С. А.* Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги / С. А. Андронати, Л. А. Литвинова, Н. Я. Головенко // *Журнал АМН України*. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53–66.

24. *Blaising J.* Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update / J. Blaising, S. J. Polyak, E. I. Pécheur // *Antiviral research*. – 2014. – Vol. 107. – P. 84–94.

25. *Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors* / M. Samson, A. Pizzorno, Y. Abed, G. Boivin // *Antiviral research*. – 2013. – Vol. 98, N 2. – P. 174–185.



26. Center of Dysis Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis – North Carolina, 2009 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2009. – Vol. 58. – P. 969–972.

27. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide in 2004–2008 / T. G. Sheu, V. M. Deyde, M. Okomo-Adhiambo [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 84–92.

28. A Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in a Human Influenza Virus H7N9 Isolate Can Be Masked by a Mixed R/K Viral Population [Electronic resource] / H.-L. Yen, J. L. McKimm-Breschkin, K.-T. Choy [et al.] // *MBio.* – 2013. – Vol. 4, N 4. – P. e00396–13. – Access mode : <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00396-13.short>

REFERENCES

1. Influenza. Bulletin 211, April 2009 [Electronic resource]. Access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/index.html>

2. Gorenkov R.V. Acute respiratory infections and influenza. control methods. *Lechaschiy vrach* 2012; 3: 92-96.

3. Kilbourne E. Influenza Pandemic of the 20th Century. *Emerging Inf. Dis.* 2006; 12 (1): 9-14.

4. World health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, 2002, 248 p.

5. Kaverin N.V., Lvov D.K. Orthomyxoviruses. Medical Virology. Ed. academician DK Lviv. Moscow: Med. Inform. Agentstvo, 2008: 176-182.

6. Kolobuhina L.V., Lvov D.K., Burtceva E.I. Influenza. Medical Virology. Ed. academician D.K. Lviv. Moscow: Med. Inform. Agentstvo, 2008: 382-393.

7. Relevant information about avian influenza virus A (H7N9), provided by the WHO Regional Office updated review of the situation, Issue 3, May 9, 2013 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/188534/WHO-Regional-Office-for-Europe-update-on-avian-influenza-AH7N9-virus,-Situation-update-3,-9-May-2013-Rus.pdf

8. Broberg E., Snacken R., Adlhoch C., Beate J., Galinska M., Pereyaslov D., Brown C., Penttinen P. Start of the 2014/15 influenza season in Europe: drifted influenza A(H3N2) viruses circulate as dominant subtype. *Euro Surveill.* 2015; 20 (4): pii=21023. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21023>.

9. Dzyublik I.V., Voronenko S.G., Mironenko A.P., Vinograd N.O. Diagnosis, treatment and prevention of influenza. Kyiv, Medknyha, 2011, 190 p.

10. Sologub T.V., Ledvanov M.Yu., Malyy V.P., Stukova N.Y., Romantsov M.G., Bizenkova M.N., Polyakov, ETC. Flu. Clinical symptoms. *Uspekhi sovremennoho estestvoznania.* 2009; 12: 27-29. URL: www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=7784261

11. Kuznetsova L.V., Frolov V.M., Nazar O.V. et al. Immunization and treatment of influenza and ARI. Kyiv, Medknyha, 2008, 180 p.

12. Kharlamov F.S. Influenza in children: treatment and prevention of complications. *Lechaschiy vrach* 2007; 1: 23-28.

13. Nyankovskyy S.P., Yatsula M.S., Ivakhnenko O.S., Gromyko N.E. Prevention of acute respiratory infections in primary school pupils. *Sovremennaya pediatria* 2012; 2: 65-68.

14. Nayhin A.N., Pudenko L.G., Apden N. The formation of humoral and secretory immunity in the elderly years of age during different scheme of immunization protocols influenza vaccines. *Vopr. virusologii* 1998; 1: 20-24.

15. Homutyanska N.I., Frolov V.M. Influenza Immunization in modern conditions: (literature review). *Ukrainskiy medychniy almanakh* 2012; 15 (1): 198-202.

16. Flannery B., Clippard J., Zimmerman R.K., Nowalk M.P., Jackson M.L., Jackson L.A., Monto A.S., Petrie J.G., McLean H.Q., Belongia E.A., Gaglani M., Berman L.S., Sessions W., Thaker S.N., Spenser S., Fry A.M. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness-United States, January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 10-15. [Electronic resource] — Access mode : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6401a4.htm>

17. Pechinka A.M. New features seasonal prophylaxis of acute respiratory diseases. *Infectsiyni khvoroby* 2012; 1: 23-27.

18. Pertseva T.A., Kireeva T.V., Cherkasova A.V., Bratus E.V. Acute respiratory viral infections: current diagnosis, treatment decisions. *Ukrainskiy medychniy chasopys* 2012; 5: 67-70.

19. Zaitsev A.A. Pharmacotherapy of acute respiratory viral infections. *Terapevticheskiy arkhiv* 2013; 85 (3): 102-106.

20. Indulen M.K., Kalnynya V.A., Ryazantseva G.M., Bubovich V.I. The mechanism of antiviral action of adamantane derivatives. Riga, 1981, 168 p.

21. Awadalla H.I., El-Kholy N.F. Human pandemic threat by H5N1 (avian influenza). *African Journal of Micro-*

biology Research 2014; 8 (5): 406-410 [Electronic resource]. Access mode: <http://www.academicjournals.org/AJMR>

22. Lozitsky V.P. Anti-infectious actions of proteolysis inhibitor E-aminocaproic acid (E-ACA). NIAID, NIH, Vol. 1 *Frontiers in Research*, Ed. Georgiev V.S., Western K.A., McGowan J.J. Humana Press Inc., Totowa NJ, USA, 2008, Ch. 1, p. 193-198.

23. Andronati S.A., Litvinova L.A., Golovenko N.Ya. Oral inducer of endogenous interferon "Amiksin" and its analogues. *Zurn. AMN Ukrainy* 1999; 5 (1): 53-66.

24. Blaising J., Polyak S.J., Pecheur E.-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral research* 2014; 107: 84-94.

25. Samson M., Pizzorno A., Abed Y., Boivin G. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Antiviral research* 2013; 98 (2): 174-185.

26. Center of Dysis Control and Prevention. Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis — North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2009; 58: 969-972.

27. Sheu T.G., Deyde V.M., Okomo-Adhiambo M., Garten R.J., Xu X., Bright R.A., Butler E.N., Wallis T.R., Klimov A.I., Gubareva L.V. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide in 2004–2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 84-92.

28. Yen H.-L., McKimm-Breschkin J.L., Choy K.-T., Wong D.D.Y., Cheung P.P.H., Zhou J., Ng I.H., Zhu H., Webby R.J., Guan Y., Webster R.G., Peirisa J.S.M. A Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in a Human Influenza Virus H7N9 Isolate Can Be Masked by a Mixed R/K Viral Population. *MBio*, 2013; 4 (4): e00396-13. Access mode: <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00396-13.shor>

Надійшла 2.03.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Є. В. Нікітін



С. А. Тихонова, В. П. Пісковацька

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОЛІМОРФНИХ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗИ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.1-092-08:616.12-008.46-036.12

С. А. Тихонова, В. П. Пісковацька

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФНЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре приведены данные современных популяционных, когортных исследований и мета-анализов относительно потенциальной патогенетической роли функционального полиморфизма -344C/T гена *CYP11B2* в возникновении определенных типов гипертензивного поражения органов-мишеней (ремоделирование миокарда левого желудочка, гипертензивная нефропатия, поражение белого вещества головного мозга, инсульт). Результаты исследований также предоставляют противоречивые данные о степени ответа на антигипертензивную терапию различными препаратами первого ряда в зависимости от гаплотипа *CYP11B2*. Дальнейшие проспективные исследования могут обосновать необходимость определения аллельного варианта гена альдостеронової синтази с целью подбора максимально фармакогенетически обоснованной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, поражение органов-мишеней, -344C/T полиморфизм гена альдостеронової синтази *CYP11B2*, фармакогенетика.

UDC 616.12-008.331.1-092-08:616.12-008.46-036.12

S. A. Tykhonova, V. P. Piskovatska

PROGNOSTIC VALUE OF ALDOSTERONE-SYNTHASE GENE POLYMORPHISM IN ARTERIAL HYPERTENSION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. Massive research capacities are aiming to establish certain associations between various gene-candidates and prognosis in cardiovascular disease. Underlying hyperactivation of aldosterone synthase resulting in sodium and volume retention, as well as potent properties that modify oxidative stress, connective tissue proliferation with further cardiovascular remodeling are mechanisms that reflect the key role of aldosterone synthesis genes in onset and progression of hypertension.

Aim of the review. Current article aimed to evaluate perspectives and opportunities of early target organ damage prognosis and antihypertensive treatment administration in hypertensive patients with variable *CYP11B2* gene allelic variants.

Results. Review contains the most recent data about potential role of aldosterone-synthase gene polymorphism in development of target organ damage in hypertensive individuals. Studies in different populations accumulate growing, but still conflicting evidence of various allelic variants of *CYP11B2* significant influence on hypertension onset and such endpoints as left ventricle myocardial remodeling, hypertensive chronic kidney disease, cognitive impairment, and stroke. Studies in different ethnic groups and population represent controversial data about possible association of genotype and antihypertensive treatment response. There is lack of aldosterone synthase gene polymorphism studies in population of hypertensive patients in Ukraine.

Conclusions. Thus, further prospective studies, evaluating risk of excessive mineralocorticoid activation and personalized pharmacogenetic profile in hypertensives are required. Practical implication of various genotyping methods, including express techniques can possibly improve outcomes for hypertensive patients.

Key words: hypertension, target organ damage, -344C/T *CYP11B2* gene polymorphism, pharmacogenetics.

Вступ

Останніми десятиріччями активно досліджуються потенційні асоціації між етапами кардіоваскулярного континууму й алельними варіантами генів-кандидатів ренін-ангіо-

тензин-альдостеронової системи (РААС). Під час вивчення генів РААС при артеріальній гіпертензії (АГ) увагу зосереджують на мононуклеотидних поліморфізмах генів ангіотензину II (АII), ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ),

рецепторів до АII 1-го типу, оскільки різні алельні варіанти потенційно можуть впливати на терапевтичну стратегію при лікуванні інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів АII.

Альдостеронової компонент РААС також заслуговує



на увагу як з позицій прогностичної значущості при АГ, так і з точки зору раціональної індивідуалізованої антигіпертензивної терапії, особливо у разі резистентності до неї [1]. Ефекти альдостерону на серцево-судинну систему опосередковуються через активацію мінералокортикоїдних рецепторів (МКР), включають збільшення об'єму екстрацелюлярної рідини, ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ), ендотеліальну дисфункцію, жорсткість артеріальної стінки, запальні процеси та продукцію вільнорадикальних сполук кисню [2; 3].

Мета огляду — оцінити доцільність і перспективність досліджень, присвячених ранньому прогнозуванню потенційного типу ураження органів-мішеней (судинний, кардіальний, ренальний або церебральний) та фармакогенетично обґрунтованого (на основі урахування алельних варіантів генів-кандидатів РААС) раннього протективного медикаментозного втручання.

Патогенетична роль альдостерону у розвитку артеріальної гіпертензії та прогресуванні ураження органів-мішеней

Несприятливі ефекти альдостерону при кардіоваскулярних захворюваннях реалізуються за двома патогенетичними механізмами. Геномний механізм бере участь у регуляції транспорту калію та натрію в епітеліальних клітинах. Негеномний механізм залучає прискорення фіброзу, депонування колагену, активацію запальних процесів і ремоделювання міокарда та судин. Такі ефекти альдостерону значно зростають за умови споживання надмірної кількості натрію з їжею.

Головним патогенетичним впливом альдостерону, що реалізується при кардіоваскулярній патології, є його мітогенний ефект на численні типи клітин у судинному руслі, а також у тканинах міокарда та нирок.

Альдостерон також модулює оксидативний стрес, сприяє активації та підсиленню дії АІІ. Після приєднання до МКР альдостерон здійснює транслокацію до клітинного ядра, де відбувається дисоціація гормонорецепторного комплексу та його зв'язування із регуляторними ділянками численних генів, що стимулюють продукцію білків, залучених у процесах натрієвого і калієвого транспорту, запалення й оксидативного стресу [4].

Ген альдостеронової синтази, його функціональні поліморфні варіанти та роль у перебігу артеріальної гіпертензії

Альдостеронова синтаза (АС) — мітохондріальна оксидаза системи ензимів P450, головним чином локалізується в гломерульозній зоні кори надниркових залоз, є ключовим ферментом синтезу альдостерону. Вона розміщується на внутрішній мітохондріальній мембрані та каталізує синтез 18-оксикортизолу й альдостерону. Ген АС (*CYP11B2*) належить до генів, що кодують сімейство ферментів цитохрому P450, його поліморфні варіанти впливають на експресію альдостеронової синтази й особливості біосинтезу альдостерону, концентрації альдостерону в плазмі крові, ренін-альдостеронове співвідношення. До системи цитохрому P450, окрім альдостерон-синтази, також входять оксидази, що беруть участь у метаболізмі численних лікарських засобів, у тому числі антигіпертензивних, каталізують процеси синтезу стероїдних гормонів, холестеролу. Різні мутації гена *CYP11B2* супроводжуються значним збільшенням продукції альдостерону та підвищенням артеріального тиску (АТ) або недостатнім синтезом альдостерону зі значною втратою натрію й електролітними порушеннями. Ідентифіковані кіль-

ка розповсюджених поліморфізмів гена АС, серед них поліморфізм промоторної ділянки -344C/T (*rs id 1799998*). Варіанти поліморфізму АС або збільшують альдостерон-ренінове співвідношення у гіпертензивних пацієнтів, або знижують продукцію альдостерону, сприяючи виведенню натрію та зменшенню екскреції калію і забезпечуючи протективні механізми щодо АГ у здорових осіб [5].

Ефекти альдостерону опосередковуються через МКР 1-го типу, які функціонують як медіатори альдостеронового впливу на водно-сольовий обмін в обмеженій групі клітин-мішеней. Локалізуються МКР у багатьох тканинах, у тому числі у структурах головного мозку, зумовлюючи периферичні ефекти, пов'язані з кардіометаболічними процесами, й опосередковуючи регуляцію когнітивних, афективних процесів і пам'яті у центральній нервовій системі [6].

Генетична схильність до певного ураження органів-мішеней

Потенційним фактором індивідуальної різноманітності ураження органів-мішеней (УОМ) є варіабельність патогенетичних механізмів виникнення АГ та факт того, що більшість вазоконстрикторних, антинатрійуретичних і нейробуджувальних ендогенних біологічно активних речовин (наприклад, АІІ, норадреналін, ендотелін) не лише сприяють підвищенню АТ, а й стимулюють ріст клітин і ремоделювання судин — дві загальноновизнані ознаки мікро- та макроваскулярних ускладнень АГ [7]. Характерні ознаки ремоделювання артерій дрібного калібру й артеріол у осіб із АГ та їх молодих нормотензивних нащадків сприяють не лише виникненню та підтриманню високого АТ, а й подальшому розвитку атеросклеротичних ускладнень. У результаті формування звивистостей,



неоднорідності структури артерій, потовщення комплексу інтима-медіа, резерв до вазодилатації стає обмеженим, а саморегуляція АТ замикається на більш високих цифрах у більш вузькому діапазоні. Таким чином, навіть за відсутності суттєвого атеросклеротичного ураження артерій великого калібру, органи-мішені ушкоджуються комбінацією недостатнього кровопостачання та високого АТ. Маніфестація ішемічного УОМ реалізується у двох різних формах — у вигляді ураження артерій великого та середнього калібру, що кровопостачають орган, а також за рахунок атеросклеротичного ураження артерій малого калібру безпосередньо всередині органа. У віддаленій перспективі клінічно релевантна відмінність між ішемічними проявами атеросклерозу й артеріолосклерозу полягає в тому, що смертність від атеросклеротичних ускладнень нижча за частоту ускладнень, пов'язаних із артеріолосклерозом. Незважаючи на вагому підтримку в літературних джерелах ідеї щодо генетичної схильності до атеросклеротичних ускладнень АГ, у кількох дослідженнях спробували ідентифікувати гени, що можуть асоціюватися з артеріолосклеротичними ускладненнями АГ, особливо з мікрovasкулярними ураженнями білої речовини головного мозку [8].

Генетичні предиктори ураження головного мозку при артеріальній гіпертензії

Хронічна гіперперфузія та порушення церебральної автoreгуляції є головними пусковими механізмами прогресування лейкоареозу та когнітивної дисфункції у гіпертензивних пацієнтів із віком. Дослідження генів-кандидатів, що включали T235M-алельні варіанти ангіотензиногену, поліморфні варіанти аполіпропротеїну Е, аполіпропротеїну А, метилтетрафолат редуктази та

параоксанази 1 не дали однозначної відповіді на запитання, зважаючи на невеликий обсяг досліджуваних груп і малу кількість повторень досліджень на прикладі різних популяцій [9–11].

T-алель гена *CYP11B2*, за даними S. Saidi et al., асоціюється із високим ризиком ішемічного інсульту у популяції туніських арабів. Генотипи СТ, ТТ і група пацієнтів з генотипами СТ і ТТ, незалежно від статі та віку, мали значний ризик мозкового інсульту. У даному дослідженні було показано розподіл алельних варіантів гена *CYP11B2* у різних групах пацієнтів згідно із віком, статтю, наявністю АГ. Достовірні відмінності було зафіксовано у групі гіпертензивних осіб. Рівні систолічного і діастолічного АТ корелювали із наявністю T-алеля та були вищими серед молодих (< 60 років) носіїв генотипів СТ і ТТ. Приймаючи нормотензивних осіб за референтну групу, регресійний аналіз ідентифікував ТТ-генотип, вік і жіночу стать як фактори ризику, що незалежно асоціюються з імовірністю інсульту [12].

У роботі Verpillat et al. було показано, що *CYP11B2*-344C/T поліморфізм має тісний взаємозв'язок із гіперінтенсивним сигналом білої речовини головного мозку при T2-режимі магніторезонансної візуалізації у пацієнтів з АГ. При порівнянні впливу поліморфізмів генів *CYP11B2*, АПФ, All та ендотеліальної NO-синтази виявлено основну роль ТТ-генотипу як головного фактора ризику виникнення захворювань головного мозку, асоційованих із АГ [13]. Окрім того, було показано синергічний ефект поліморфізмів генів *CYP11B2* та інсерційно-делеційного поліморфізму АПФ щодо ризику виникнення ішемічного інсульту [14].

Проте недавній метааналіз 12 досліджень, що включали 3620 пацієнтів з ішемічним інсульту і 4090 контрольних спостережень, не надав статис-

тичних доказів щодо можливої асоціації між поліморфізмом *CYP11B2* -344C/T та ішемічним інсульту у різних генетичних моделях. Субаналіз у різних етнічних групах також не виявив жодних переконливих результатів [15].

Вплив поліморфізму гена *CYP11B2* на ремоделювання міокарда

У дослідженні M. Kupari et al. було показано зв'язок -344C/T поліморфізму із розмірами та масою міокарда ЛШ (ММЛШ), а також із ехокардіографічними (ЕхоКГ) параметрами наповнення ЛШ на прикладі 84 здорових осіб, обстежених у Фінляндії. Здорові пацієнти, що не мали жодних проявів кардіоваскулярної патології, гомозиготні за С-алелем, мали на 28 % більший кінцево-діастолічний розмір ЛШ, на 21 % більшу ММЛШ, ніж Т-гомозиготні особи. Поліморфні варіанти гена *CYP11B2* також асоційовані з розміром ЛШ, ММЛШ та його діастолічною функцією в осіб без клінічної картини серцево-судинного захворювання. Ці впливи є незалежними від потенційних факторів ризику, включаючи стать, масу тіла, АТ, рівень фізичної активності, паління та вживання алкоголю [15].

У більш масштабному субдослідженні MONICA Augsburg survey [16] порівнювали ЕхоКГ-параметри ЛШ у нормотензивних осіб і нелікованих гіпертензивних пацієнтів залежно від різних алельних варіантів гена АС. Розподіл за алельними варіантами *CYP11B2* був однаковим у осіб із наявністю та за відсутності гіпертрофії ЛШ (ГЛШ). Тренди до зменшення кінцевого діастолічного розміру ЛШ, меншого об'єму лівого передсердя та меншої пікової швидкості мітральної хвилі А спостерігали в осіб із СС-генотипом, на відміну від дослідження M. Kupari et al., що показало протилежні результати [17].



Дослідження С. Delles et al. показали, що пацієнти із АГ та -344 СС-генотипом промоторної ділянки АС мали ехокардіографічні ознаки ранньої ексцентричної ГЛШ. У дослідженні було зроблено важливі висновки щодо здатності до адекватної регуляції водно-сольового обміну та потенційного впливу на процеси ремоделювання міокарда у пацієнтів із АГ залежно від функціонального варіанта гена *CYP11B2*. По-перше, патерн ексцентричної ГЛШ у СС-гомозигот може бути результатом різної відповіді на сольове навантаження порівняно з ТТ-гомозиготами. Носії СС-генотипу не збільшували екскрецію натрію із сечею адекватно до харчового навантаження натрієм (6 г на добу харчової солі у вигляді таблеток) протягом періоду спостереження в один тиждень. Така дизрегуляція натрійурезу може репрезентувати кардіоваскулярну адаптацію протягом тривалого періоду за умови систематичного надходження в організм надлишку натрію. По-друге, було описано різну регуляцію сироваткової концентрації альдостерону у ТТ- і СС-гомозигот за умови орального натрієвого навантаження. Концентрації сироваткового альдостерону було визначено до та після тижневого навантаження натрієм. Ініціально в групах пацієнтів, згідно з алельним варіантом *CYP11B2* -344С/Т, не було достовірних відмінностей між середніми рівнями сироваткового альдостерону. Після сольового навантаження носії Т-алеля мали знижені рівні альдостерону порівняно з його базальними концентраціями, тимчасом як СС-гомозиготи мали незмінно високий рівень альдостерону. Неадекватно високі рівні альдостерону можуть призводити до затримки натрію та збільшення об'єму циркулюючої рідини, що пояснює формування ексцентричної ГЛШ у пацієнтів із АГ. Результати дослідження підтримують гіпотезу про зв'язок між порушенням структури міокарда,

змінами біохімічних і фізіологічних параметрів і поліморфізмом гена *CYP11B2* [18].

Вплив поліморфізму гена *CYP11B2* на виникнення гіпертензивної нефропатії

Слід зазначити дискусійність питання первинної ролі високого АТ у виникненні гіпертензивної нефропатії (ГН), оскільки часто АГ асоціюється з іншими нефроальтернуючими факторами (цукровий діабет, гіперурикемія, дисліпідемія, паління). Генетична предриспови́зція відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні нефропатії при АГ. У пацієнтів афроамериканського походження вперше було показано асоціацію між поліморфізмом гена міозинових волокон та виникненням і прогресуванням нефропатії при АГ. Пізніше таку асоціацію було показано і в популяції європейців [19]. С. Vaitis et al. продемонстрували асоціацію між -344С варіантом гена *CYP11B2* та виникненням фокального сегментарного гломерулосклерозу при АГ [20]. Вплив поліморфізму гена *CYP11B2* може реалізуватися за рахунок прямих нефросклеротичних впливів, що потенціюють прозапальні цитокінові реакції при АГ й атеросклерозі та призводять до прогресивної втрати ниркової функції [21].

Висновки

Таким чином, поліморфізм гена *CYP11B2*, що опосередковує не лише біосинтез альдостерону та реалізацію патогенетичних механізмів, які залучають процеси ушкодження ендотелію, атерогенезу, електrolітні та запальні зміни в тканинах органів-мішеней, але й метаболізм антигіпертензивних препаратів, має дедалі більшу прогностичну вагу.

Зростає доказова база щодо Т-алеля *CYP11B2* як фактора ризику для певного патерну УОМ у гіпертензивних пацієнтів, а також ризику виникнення АГ *de novo* у нормотензивних осіб. У точці зіткнення вразливого генотипу та відповідних довготривало повторю-

ваних або персистуючих факторів ризику реалізується не лише виникнення АГ, але й розвиток УОМ і аспекти, пов'язані з індивідуальними особливостями відповіді на антигіпертензивну терапію, а саме виникнення резистентності та побічних ефектів вищевказаних лікарських засобів.

Подальшого ретельного дослідження потребують фармакогенетичні ризики, оптимізація й індивідуалізація антигіпертензивної терапії з метою ранньої профілактики кардіальних, церебральних і реціальних подій.

Перспективним є вивчення синергічних ефектів поліморфізмів кількох генів у рамках як первинної предриспови́зції до АГ, так і в комплексній взаємодії з множинними факторами ризику. Генотипування з метою уточнення поліморфного варіанта гена *CYP11B2* при АГ може мати клінічні переваги для пацієнтів за умови доведення в проспективних дослідженнях покращання віддалених результатів персоналізованого лікування АГ з урахуванням гіперальдостеронового механізму.

Розуміння генетичного підґрунтя надмірної мінералокортикоїдної складової АГ може допомогти у винайденні більш ефективних методів індивідуалізованого менеджменту пацієнта, сприяти сповільненню прогресування УОМ і модифікувати глобальний кардіоваскулярний ризик.

ЛІТЕРАТУРА

1. He B. J. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter / B. J. He, M. E. Anderson // Trends Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 24. – P. 21–30.
2. Ferrario C. M. Role of the RAAS and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C. M. Ferrario, W. B. Strawn // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 121–128.
3. Sowers J. R. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension / J. R. Sowers, A. Whaley-Connell, M. Epstein // Ann Int Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 776–783.
4. Zennaro M. C. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for cli-



nicians / M. C. Zennaro, A. J. Rickard, S. Boulkroun // *European Journal of Endocrinology*. – 2013. – Vol. 169. – P. 15–25.

5. PubMed GENE [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1585>.

6. Gomez-Sanchez E. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor / E. Gomez-Sanchez, C. E. Gomez-Sanchez // *Compr Physiol*. – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 965–994.

7. Zizek B. Target Organ Damage in Essential Hypertension Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension / B. Zizek. – InTech Europe, Rijeka, 2012. – P. 21–42.

8. Oparil S. Pathogenesis of Hypertension / S. Oparil, M. A. Zaman, D. A. Calhoun // *Ann Intern Med*. – 2003. – Vol. 139. – P. 761–776.

9. Sierra C. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension / C. Sierra, A. Coca // *The Scientific World J*. – 2006. – Vol. 6. – P. 494–501.

10. Paternoster L. Genetic Determinants of White Matter Hyperintensities on Brain Scans: A Systematic Assessment of 19 Candidate Gene polymorphisms in 19 000 Subjects / L. Paternoster, W. Chen, C. L. M. Sudlow // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2020–2026.

11. Freudenberger P. Genetics of age-related white matter lesions from linkage to genome wide association studies / P. Freudenberger, R. Schmidt, H. Schmidt // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 322. – P. 82–86.

12. Saidi S. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs / S. Saidi, T. Mahjoub, W. Y. Almawi // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (Including other Peptidergic systems)*. – 2010. – Vol. 11, N 3. – P. 180–186.

13. Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and metaanalysis / P. Vepriřat, A. Camuzat, D. Hannequin [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2002. – Vol. 10 (7). – P. 399–405.

14. Gene polymorphisms and related risk factors in Mongolian hypertensive stroke patients / H. Huriletemuer, C. Zhang, G. Niu [et al.] // *Neurosciences*. – 2010. – Vol. 15, N 3. – P. 184–189.

15. Lack of an Association between CYP11B2 C-344T Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of 7,710 Subjects / Y. Pi, L. L. Zhang, K. Chang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 8. – P. 68842.

16. Lack of Association Between a Polymorphism of the Aldosterone Synthase Gene and Left Ventricular Structure / H. Schunkert, C. Henstenberg, S. R. Holmer [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2255–2260.

17. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene

polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 569–575.

18. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension / C. Delles, J. Erdmann, J. Jacobi [et al.] // *JACC*. – 2001. – Vol. 37, N 3. – P. 878–884.

19. Rood I. M. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice / I. M. Rood, J. K. J. Deegens, J. F. M. Wetzels // *Nephrol Dial Transplant*. – 2012. – Vol. 27. – P. 1–9.

20. Influence of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on focal segmental glomerulosclerosis / C. Bantis, P. J. Heering, M. Stangou [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2011. – Vol. 16. – P. 730–735.

21. Pawlik M. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene -344T/C polymorphism with the risk of primary chronic glomerulonephritis in the Polish population / M. Pawlik, A. Mostowska, M. Lianeri // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2013. – Vol. 0 (0). – P. 1–6.

REFERENCES

1. He B.J., Anderson M.E. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24: 21-30.

2. Ferrario C.M., Strawn W.B. Role of the RAAS and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121-128.

3. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Int Med* 2009; 150: 776-83.

4. Zennaro M.C., Rickard A.J., Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology* 2013; 169: 15-25.

5. PubMed GENE [Electr. resource]. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1585>.

6. Gomez-Sanchez E., Gomez-Sanchez C.E. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Compr Physiol* 2014; 4 (3): 965-94.

7. Zizek B. Target Organ Damage in Essential Hypertension Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension. *Tech Europe, Rijeka*. 2012, p. 21-42.

8. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139: 761-776.

9. Sierra C., Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. *The Scientific World J* 2006; 6: 494-501.

10. Paternoster L., Chen W., Sudlow C.L.M. Genetic Determinants of White Matter Hyperintensities on Brain

Scans: A Systematic Assessment of 19 Candidate Gene polymorphisms in 46 Studies in 19 000 Subjects. *Stroke* 2009; 40: 2020-2026.

11. Freudenberger P., Schmidt R., Schmidt H. Genetics of age-related white matter lesions from linkage to genome wide association studies. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 322: 82-86.

12. Saidi S., Mahjoub T., Almawi W.Y. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) promoter polymorphism as a risk factor for ischaemic stroke in Tunisian Arabs. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (Including other Peptidergic systems)* 2010; 11 (3): 180-186.

13. Vepriřat P., Camuzat A., Hannequin D. et al. Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and metaanalysis. *European Journal of Human Genetics* 2002; 10 (7): 399-405.

14. Huriletemuer H., Zhang C., Niu G. et al. Gene polymorphisms and related risk factors in Mongolian hypertensive stroke patients. *Neurosciences* 2010; 15 (3): 184-189.

15. Pi Y., Zhang L.L., Chang K. et al. Lack of an Association between CYP11B2 C-344T Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of 7,710 Subjects. *PLoS One* 2013; 8 (8): 68842.

16. Schunkert H., Henstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of Association Between a Polymorphism of the Aldosterone Synthase Gene and Left Ventricular Structure. *Circulation* 1999; 99: 2255-2260.

17. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L. et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* 1998; 97: 569-575.

18. Delles C., Erdmann J., Jacobi J. et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension. *JACC* 2001; 37 (3): 878-884.

19. Rood I.M., Deegens J.K.J., Wetzels J.F.M. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1-9.

20. Bantis C., Heering P.J., Stangou M. et al. Wetzels Influence of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 730-735.

21. Pawlik M., Mostowska A., Lianeri M. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene -344T/C polymorphism with the risk of primary chronic glomerulonephritis in the Polish population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2013; 0 (0): 1-6.

Надійшла 16.02.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Г. Марічереда



В. М. Лазанюк

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ДІТЕЙ З «ЦІАНОТИЧНИМИ» ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-007-053.1-06:616.155.191:616.151.5

В. Н. Лазанюк

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С «ЦИАНОТИЧЕСКИМИ» ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Система гемостаза у детей с «цианотическими» врожденными пороками сердца (ВПС) имеет свои особенности, так как гипоксия является значительным фактором в нарушении системы гемостаза. Приведенный обзор литературных источников свидетельствует о том, что для данной группы больных, в отличие от здоровых детей, характерны гиперкоагуляционные сдвиги за счет сосудисто-тромбоцитарного звена, снижения антикоагулянтной активности и резкого угнетения фибринолитических свойств плазмы крови. В то же время наблюдаются низкая концентрация факторов свертывания крови и уменьшение количества тромбоцитов. Поэтому дети с «цианотическими» ВПС составляют особый контингент кардиохирургических больных, где знание особенностей и своевременный анализ изменений системы гемостаза является очень важным для правильного выбора тактики терапии при оперативном лечении и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: система гемостаза, гиперкоагуляция, «цианотические» врожденные пороки сердца, дети до 1 года.

UDC 616.12-007-053.1-06:616.155.191:616.151.5

V. M. Lazaniuk

HEMOSTATIC FEATURES AMONG CHILDREN WITH CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Hemostatic system among children with cyanotic congenital heart disease (CHD) has its own characteristics, because hypoxia is a significant factor in the violation of hemostasis.

The purpose of this literature review is to analyze the features of the hemostatic system healthy children and patients with cyanotic CHD under 1 year of age and a comparison of the main parameters of the hemostatic system with indicators of adults.

The review suggests that patients with cyanotic CHD, in contrast to healthy children, is characterized by hypercoagulation shifts due to vascular-platelet chain, decreased anticoagulant activity and a sharp inhibition of fibrinolytic properties of plasma.

At the same time there is a low concentration of coagulation factors and platelet count decrease. Therefore, children with cyanotic CHD form a special contingent of cardiac patients, where the knowledge of the characteristics and timely analysis of changes in the haemostatic system is very important for the proper choice of the management in the surgical treatment and postoperative period.

Key words: hemostasis, hypercoagulation, congenital heart disease, children under 1 year.

Система гемостаза — це сукупність функціонально-морфологічних і біохімічних механізмів, що забезпечують збереження рідкого стану крові, запобігання та припинення кровотечі, а також цілісність кровоносних судин. Система гемостаза, як і всі інші системи організму, зазнає змін у процесі росту та розвитку людини. Протягом перших 6 міс. життя стан гемостаза змінюється відповідно до змінених умов існування й у 6 міс. відповідає статусу зрілого організму [1; 2].

Як відомо, система гемостаза складається з системи згортання та з протизгортальної системи. Перша включає в себе судинно-тромбоцитарну та коагуляційну ланки. Протизгортальна система складається з фібринолітичної й антикоагулянтної систем [3]. Більшість показників системи гемостаза в дітей у віці від 1 до 14 років суттєво не відрізняються між собою, а також від значень відповідних показників у дорослих [3]. У дітей до 1 року окремі величини (час згортання крові, вміст тромбоцитів та ін-

декс тромбоцитарної активації, низка параметрів, що характеризують гемостатичні властивості кров'яного згустка) можуть незначно відрізнятися від таких у дітей більш старшого віку, що відображає функціональні особливості періоду новонародженості [4].

Новонароджені і діти перших місяців життя мають особливості як клітинної, так і плазмової ланок гемостаза [5]. Процеси перебудови всіх функціональних систем організму дитини надають різноспрямованого впливу на окремі ком-



поненти гемостазу, що позначається не стільки на загальному гемостатичному потенціалі, скільки на окремих його компонентах. До них зараховують зміну концентрації прокоагулянтів і спектра антикоагулянтів, зміну функціональної активності тромбоцитів у відповідь на вплив окремих агрегантів, зміну характеру взаємодії між клітинами — учасниками гемостазу [6].

Крім цього, на стан системи згортання впливають стресові фактори, серед яких особливе місце посідає гіпоксія, яка є одним з екстремальних факторів, що впливають на організм людини. Гіпоксія, надаючи комплексного впливу на організм, здатна викликати серйозні порушення в коагуляційній системі крові [7]. Саме тому на особливу увагу стан системи гемостазу заслуговує у дітей з «ціанотичними» вродженими вадами серця (ВВС), при яких гіпоксія є основним і значним фактором у зміні та порушенні гематологічних показників у хворих даної категорії. При цьому зміни в системі гемостазу явно корелюють з тяжкістю гіпоксемії та поліцитемії [8].

Враховуючи все вищесказане, **метою** даної роботи є аналіз особливостей системи гемостазу у здорових дітей і пацієнтів з «ціанотичними» ВВС у віці до 1 року та порівняння основних параметрів системи гемостазу з показниками у дорослих.

Особливістю судинно-тромбоцитарної ланки системи згортання крові у дітей перших місяців життя є відносно низька функціональна активність тромбоцитів за рахунок зниження агрегації з АДФ, колагеном, адреналіном, через незрілість мембранних рецепторів. Також знижено утворення простагландинів і тромбоксану А₂ через низький рівень циклооксигенази в тромбоцитах. Щодо кількості тромбоцитів, то встановлено, що вона вірогідно не

відрізняється від їх кількості у дорослих [1; 9].

Що стосується дітей з «ціанотичними» ВВС, то достовірно встановлено, що активність тромбоцитів у даної категорії хворих значно вища, ніж у здорових дітей [10], однак їх кількість зменшується при тривалому впливі гіпоксії [11; 12]. Установлено, що рівень високомолекулярного кофактора адгезії — фактора Віллебранда, який у зоні ушкодження надходить з плазми крові, вивільнюється з ендотелію, секретується тромбоцитами [13], у новонароджених і дітей першого року життя достовірно вищий, ніж у дорослих [14]. Значно вищий цей показник у дітей з «ціанотичними» ВВС [15].

Свої особливості спостерігаються в коагуляційній ланці системи гемостазу. Справа в тому, що в усіх здорових дітей у перші дні життя відзначається низький рівень вітаміну К (при народженні його рівень часто нижчий за межу виявлення — 0,2 нмг/мл), тому що він погано передається через фетоплацентарний бар'єр [16]. У зв'язку з цим встановлено, що на 5–7-й день життя відзначається зниження плазматичних К-вітамінзалежних факторів згортання (протромбіну, проконвертину, Стюарт — Прауера). Найінтенсивніше вміст цих факторів підвищується протягом 2–6-го місяців життя, досягаючи до року рівня старших дітей [3]. Лише до 16 років вміст К-вітамінзалежних факторів досягає рівня дорослого організму [17].

За даними деяких авторів встановлено, що активність V, VII, VIII, IX, X, XI і XIII факторів становить усього 40–80 % від нормального рівня, і такі особливості зберігаються аж до 6-місячного віку здорової дитини [18; 19]. Деякі коагуляційні білки (фактори XII і VII, прекалікρείн, фібриноген) мають фетальну форму. Особливістю фетального фібриногену є знижена його активність, а та-

кож підвищений щодо зрілої форми вміст сіалової кислоти. Функціонально зрілою структура фібриногену стає лише на 12-му місяці життя [20]. Крім того, сам рівень фібриногену вірогідно нижчий у дітей до 3 міс. порівняно з дітьми старшого віку [1; 21].

Аналогічна картина спостерігається й у дітей з гіпоксією [5]. Наслідком цього є зниження як зовнішнього, так і внутрішнього шляху згортання крові, про що свідчать триваліший тромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час і підвищення показників міжнародного нормалізованого відношення у дітей більш раннього віку [1; 6; 22].

Незважаючи на гіпокоагуляційні явища, встановлено, що в перші дні життя у всіх здорових дітей суттєво підвищується в плазмі крові вміст продуктів деградації фібрину: D-димерів і розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) — проміжних продуктів посиленої ферментативної активності тромбіну, рівень яких нормалізується до кінця періоду новонародженості [23]. У хворих з гіпоксією підвищення даних показників більш виражене [5].

Свої особливості у дітей має і протизгортальна система. Це стосується як системи фібринолізу, так і рівня природних антикоагулянтів. У зв'язку з наявністю фізіологічної гіпокоагуляції, пов'язаної з дефіцитом К-вітамінзалежних факторів згортання крові, у дітей раннього віку спостерігається зниження рівня основних компонентів системи фібринолізу — плазміногену та його активаторів, антитромбіну III, а також К-вітамінзалежних антикоагулянтів (протеїну S і протеїну C), рівень яких після народження удвічі менший, ніж у дітей старшого віку [3; 16; 18; 22].

В організмі новонародженого присутня фетальна форма молекули плазміногену, точні-



ше дві глікоформи, які містять більшу кількість манози та сіалової кислоти. Ензиматична активність фетального плазміногену і його здатність зв'язуватися з фібрином/фібриногеном нижча, ніж у зрілої форми. Крім того, сам рівень плазміногену, а також гепаринового кофактора II і фібринолітичної активності плазми крові становить приблизно 50 % від показників у дорослих [18]. Ця особливість призводить до загального зниження продукції плазміну та зниження фібринолітичної активності у новонароджених [24]. Установлено, що показники антитромбіну III — універсального інгібітора згортання, на частку якого припадає до 80 % усієї антикоагуляційної активності плазми, вірогідно нижчі, ніж у дітей старшого віку, і значно менший його вміст у дітей з «ціанотичними» ВВС незалежно від віку [21]. Також зменшена концентрація протеїнів C і S, синтез яких відбувається в печінці в присутності вітаміну K [17].

Подібна картина спостерігається й у хворих з «ціанотичними» ВВС, що сприяє посиленню прокоагулянтного потенціалу крові [5]. Тому, на відміну від дітей старшого віку, основну роль природного антикоагулянту бере на себе α_2 -макроглобулін, концентрація якого в крові новонароджених вища [25].

Інша картина спостерігається у дітей з ВВС у віці до 1 міс., де окрім зниження рівня основних антикоагулянтів, також спостерігається низький рівень α_2 -макроглобуліну (85 % від показника у дорослих). Тільки у 6 міс. життя показник даного антикоагулянту досягає рівня дорослих [26].

Ще одним фактором, що сприяє гіперкоагуляції, є зниження рівня прекалікреїну (факторів Флетчера) і високомолекулярного кініногену (Фіцджеральда Фложе), які є пусковими для всіх плазмових протеолітичних систем і впливають

на внутрішній механізм активації фібринолізу. Їхні показники у дітей першого місяця життя більш ніж на 60 і 40 % відповідно нижчі, ніж у дітей першого року життя. Найбільш інтенсивно рівень перерахованих факторів згортання підвищується протягом 6 міс., а у віці 1 року їх вміст не відрізняється від дітей старшого віку [6]. Найбільш фізіологічно значущим є інгібітор активатора плазміногену ендотеліального типу (PAI-1) [13], плазматична концентрація якого при народженні вища за рівень у дорослих. Вірогідне збільшення його вмісту зберігається аж до підліткового віку [17]. Значно вищий рівень PAI-1 у дітей з ВВС [27]. Підвищений вміст цього інгібітора призводить до гіперкоагуляції, яка часто супроводжується тромботичними ускладненнями, що дозволяє вважати PAI-1 важливою складовою в регуляції балансу між коагуляцією та фібринолізом [28].

Таким чином, в організмі всіх здорових доношених новонароджених дітей створена біологічна закономірність, що відображає урівноваження всіх ланок системи гемостазу на іншому, властивому тільки періоду новонародженості, функ-

ціональному рівні. Саме через це явища тромбозу у дітей раннього віку трапляються вкрай рідко (1 на 100 000 випадків) і, як правило, мають вторинний характер [28].

Інша картина спостерігається у дітей, які перебувають у стані хронічної гіпоксемії. Для хворих з «ціанотичними» ВВС характерні гіперкоагуляційні зрушення за рахунок судинно-тромбоцитарної ланки. При гіпоксії зростаюча гіперкоагуляція супроводжується ознаками внутрішньосудинного тромбонезу, споживанням тромбоцитів, зниженням антикоагулянтної активності та різким пригніченням фібринолітичних властивостей плазми крові (табл. 1). Крім того, наявність гіпоксії запускає компенсаторні механізми в організмі, спрямовані на поліпшення доставки тканинам кисню. Зниження рівня забезпечення киснем тканин і органів передусім призводить до підвищення синтезу та секреції гуморального регулятора еритропоезу — еритропоетину [29], що викликає вторинний еритроцитоз у хворих з «ціанотичними» ВВС. Зазначені зміни ведуть до збільшення в'язкості крові, що разом з перебудовою судинної

Таблиця 1

Порівняльна характеристика системи гемостазу дітей до 1 року життя і дорослих

Ланка системи гемостазу	Показники у здорових дітей до 1 року	Показники у дітей до 1 року з «ціанотичними» ВВС
Судинно-тромбоцитарний гемостаз	↔ Тромбоцити ↓ Функція тромбоцитів ↑ Фактор Віллебранда ↔ Тромбоксан A ₂	↓ Тромбоцити ↑ Функція тромбоцитів ↑↑ Фактор Віллебранда ↑ Тромбоксан A ₂
Фактори згортання крові	↓ II, V, VII, IX, X, XI, XII ↑ VIII ↓ Фібриноген ↔ РФМК	↓ II, V, VII, IX, X, XI, XII ↑ VIII ↓ Фібриноген ↑ РФМК
Система фібринолізу	↓ Плазміноген ↓ α_2 -антиплазмін ↑ PAI-1	↓ Плазміноген ↓ α_2 -антиплазмін ↑↑ PAI-1
Природні антикоагулянти	↓ Антитромбін III ↓ Протеїн C і S ↑ α_2 -макроглобулін ↓ Гепариновий кофактор II	↓↓ Антитромбін III ↓ Протеїн C і S ↓ α_2 -макроглобулін ↓ Гепариновий кофактор II



системи створює в організмі умови для тромбоутворення. Установлено, що зі збільшенням тривалості впливу гіпоксії посилюється ступінь гіперкоагуляційних зрушень у системі [11].

Водночас низька концентрація факторів згортання і зменшення кількості тромбоцитів можуть бути причиною післяопераційних кровотеч, описаних у літературі [30]. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що діти з «ціанотичними» ВВС становлять особливий контингент кардіохірургічних хворих, де знання особливостей і своєчасний аналіз змін системи гемостазу є дуже важливим для правильного вибору тактики терапії під час оперативного лікування та в післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М. ; Тверь : ООО «Издательство "Триада"», 2005. – 227 с.
2. Kenet G. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment / G. Kenet, U. Nowak-Gottl // *Acta Haematol.* – 2006. – Vol. 115. – P. 137–140.
3. Патологическая физиология системы крови и гемостаза : учеб. пособие / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков, К. А. Эйсмонт [и др.]. – Гродно, 2010. – 343 с.
4. Кобец Т. В. Курс лекций по детской гематологии / Т. В. Кобец, Г. А. Бассальго. – Симферополь, 2000. – С. 77.
5. Характеристика системы гемостаза у кардиохирургических пациентов первого года жизни с врожденными пороками сердца / Н. Н. Самсонова, Е. Ф. Козар, М. Г. Плющ [и др.] // *Детские болезни сердца и сосудов.* – 2005. – № 4. – С. 54–58.
6. Третьякова О. С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде / О. С. Третьякова // *Дитячий лікар.* – 2011. – № 1. – С. 26–34.
7. Schobersberger W. Interaction of hypoxia and haemostasis — hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? / W. Schobersberger, G. Hoffmann, H. C. Gunga // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2005. – Vol. 155, N 7/8. – P. 157–162.
8. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease / M. T. Arslan, M. Ozcetin, R. Ozyurek, K. Kavakli // *Journal of contemporary medicine.* – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 6–10.
9. Chair antithrombotic therapy in children / P. Monagle, A. D. Michelson, E. Bovill, M. Andrew // *Chest.* – 2001. – Vol. 119. – P. 344–370.
10. Platelet activation in congenital heart diseases / N. Olgun, K. M. Uysal, G. Irken [et al.] // *Acta. Paediatr. Jpn.* – 1997. – Vol. 39. – P. 566–569.
11. Шахматов И. И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия / И. И. Шахматов, В. М. Вдовин, В. И. Киселев // *Бюллетень СО РАМН.* – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 131–138.
12. Puspitasari F. Hyperviscosity in cyanotic congenital heart disease / F. Puspitasari, G. Harimurt // *J. Cardiol. Indones.* – 2010. – Vol. 31, N 1. – P. 41–47.
13. Папаян Л. П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Л. П. Папаян ; под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб., 1999. – 121 с.
14. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults / G. Lippi, M. Franchini, M. Montagnana, G. C. Guidi // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33. – P. 816–820.
15. Ismail E. A. Platelet-derived microparticles and platelet function profile in children with congenital heart disease / E. A. Ismail, O. I. Youssef // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2013. – Vol. 19, N 4. – P. 424–432.
16. Чупурова А. В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии / А. В. Чупурова // *Бюллетень СО РАМН.* – 2005. – № 4. – С. 13–19.
17. Maturation of the hemostatic system during childhood / M. Andrew, P. Vegh, M. Johnston [et al.] // *Blood.* – 1992. – Vol. 80. – P. 1998–2005.
18. Manco-Johnson M. Hemostasis in the neonate / M. Manco-Johnson, R. Nuss // *Neo. Rev.* – 2000. – Vol. 1. – P. 191–195.
19. Кузьмина Л. А. Гематология детского возраста / Л. А. Кузьмина. – М. : Медпресс-информ, 2001. – 400 с.
20. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? / B. E. Miller, S. R. Tosone, N. A. Guzzetta [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1341–1346.
21. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children / B. Haizinger, H. Gombotz, P. Rehak [et al.] // *J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 97, N 4. – P. 545–552.
22. Antithrombotic therapy in neonates and children / P. Monagle, E. Chalmers, A. Chan [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 887–968.
23. Роль и физиологическое значение тромбинемии у здоровых новорожденных / Л. З. Баркаган, А. В. Чупрова, И. В. Королева, Д. Г. Браим // *Гематология и трансфузиология.* – 1990. – № 5. – С. 5–7.
24. The fibrinolytic system in newborns and children / N. Parmar, M. Al-bisetti, L. R. Berry [et al.] // *Clin. Lab.* – 2006. – Vol. 52. – P. 115–124.
25. α -2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces / X. Ling, M. Delorme, L. Berry [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1995. – Vol. 37. – P. 373–378.
26. Clinical Measures of Heparin's Effect and Thrombin Inhibitor Levels in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease / N. A. Guzzetta, B. E. Miller, K. Todd [et al.] // *Anesthesia and Analgesia.* – 2006. – Vol. 103, N 5. – P. 1131–1138.
27. Plasma von Willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease / A. A. Lopes, A. C. Barreto, N. Y. Maeda [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2011. – Vol. 44. – P. 1269–1275.
28. Interaction of fibrinolysis and prothrombotic risk factors in neonates, infants and children with and without thromboembolism and underlying cardiac disease: a prospective study / U. Nowak-Gottl, S. Kotthoff, E. Hagemeyer [et al.] // *Thrombosis Research.* – 2001. – Vol. 103. – P. 93–101.
29. Зинчук В. В. Эритропоэтин и кислородтранспортная функция крови / В. В. Зинчук, С. В. Глуткин, Е. В. Шульга // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012. – № 75 (1). – С. 39–42.
30. Faraoni D. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery / D. Faraoni, P. Van der Linden // *Journal of Cardiothoracic Surgery.* – 2014. – Vol. 9. – P. 32.

REFERENCES

1. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]. M.; Tver: OOO "Izdatelstvo "Triada", 2005. 227 p.
2. Kenet G., Nowak-Gottl U. Bleeding and thrombosis issues in pediatric patients: current approach to diagnosis and treatment. *Acta Haematol* 2006; 115: 137-140.



3. Maksimovich N.E., Maslakov D.A., Eysmont K.A., Troyan E.I., Hodosovskiy M.N., Lelevich A.V., Maksimovich N.A. *Patofiziologiya sistemy krovi i gemostaza* [Pathophysiology of blood and hemostasis]. Uchebnoe posobie [teaching aid]. — Grodno, 2010. 343 s.
4. Kobets T.V., Bassalygo G.A. Kurs lektsiy po detskoy gematologii (Dlya studentov-internov i prakticheskikh vrachey) [Lectures on Pediatric Hematology (For students interns and practitioners)]. Simferopol, 2000: 77.
5. Samsonova N.N., Kozar E.F., Plyusch M.G., Klimovich L.G., Samuilova D.Sh. Characteristics of the haemostatic system in patients undergoing cardiac surgery first year of life with congenital heart disease. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov.* 2005; 4: 54-58.
6. Tretyakova O.S. Features of the haemostatic system in the neonatal period. *Dityachiy Ilkar* 2011; 1: 26-34.
7. Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H.C. Interaction of hypoxia and haemostasis — hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? *Wien Med. Wochenschr* 2005; 155 (7/8): 157-162.
8. Arslan M.T., Ozcetin M., Ozyurek R., Kavakli K. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease. *Journal of contemporary medicine* 2011; 1 (1): 6-10.
9. Monagle P., Michelson A.D., Bovill E., Andrew M. Chair antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: 344-370.
10. Olgun N., Uysal K.M., Irken G., Unal N., Undar B., Akkoc N., Akzorak A., Sarialioplu F., Cevik N. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr. Jpn.* 1997; 39: 566-569.
11. Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Kiselev V.I. The haemostatic system in different types of hypoxia. *Byulleten SO RAMN* [Bulletin SS RAMS] 2010; 30 (2): 131-138.
12. Puspitasari F., Harimurt G. Hyperviscosity in cyanotic congenital heart disease. *J. Kardiologi. Indones* 2010; 31: 41-47.
13. Papayan L.P. Gemostaz. *Fiziologicheskie mehanizmy, printsipy diagnostiki osnovnykh form gemorragicheskikh zabolevaniy* [Haemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the main forms of hemorrhagic diseases]. Pod red. Petrisheva N.N. Peterburg, 1999. 121 p.
14. Lippi G., Franchini M., Montagnana M., Guidi G.C. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin. Thromb. Hemost* 2007; 33: 816-820.
15. Ismail E.A., Youssef O.I. Platelet-derived microparticles and platelet function profile in children with congenital heart disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013; 19 (4): 424-32.
16. Chupurova A.V. Neonatal hemostasis system in health and disease. *Byulleten SO RAMN* [Bulletin SS RAMS] 2005; 4: 13-19.
17. Andrew M., Vegh P., Johnston M., Bowker J., Ofosu F., Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.
18. Manco-Johnson M., Nuss R. Hemostasis in the neonate. *Neo. Rev.* 2000; 1: 191-195.
19. Kuzmina L.A. Gematologiya detskogo vozrasta. [Hematology childhood]. Moscow, Medpress-inform, 2001. 400 p.
20. Miller B.E., Tosone S.R., Guzzetta N.A., Miller J.L., Brosius K.K. Fibrinogen in children undergoing cardiac surgery: is it effective? *Anesth. Analg* 2004; 99: 1341-1346.
21. Haizinger B., Gombotz H., Rehak P., Geiselseder G., Mair R.B. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *J. Anaesth.* 2006; 97 (4): 545-52.
22. Monagle P., Chalmers E., Chan A., deVeber G., Kirkham F., Massicotte P., Michelson A.D. Antithrombotic therapy in neonates and children. *Chest* 2008; 133: 887-968.
23. Barkagan L.Z., Chuprova A.V., Koroleva I.V., Braim D.G. Role and physiological thrombinemia value in healthy newborns. *Gematologiya i transfuziologiya* 1990; 5: 5-7.
24. Parmar N., Albisetti M., Berry L.R., Chan A.K. The fibrinolytic system in newborns and children. *Clin. Lab* 2006; 52: 115-124.
25. Ling X., Delorme M., Berry L., Ofosu F., Mitchell L., Paes B., Andrew M. α -2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr. Res.* 1995; 37: 373-378.
26. Guzzetta N.A., Miller B.E., Todd K., Szlam F., Moore R.H., Brosius K.K., Wilson E.C., Cohen A.M., Tosone S.R. Clinical Measures of Heparin's Effect and Thrombin Inhibitor Levels in Pediatric Patients with Congenital Heart Disease. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 103 (5): 1131-1138.
27. Lopes A.A., Barreto A.C., Maeda N.Y., Cicero C., Soares R.P.S., Bydlowski S.P., Rich S. Plasma von Willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011; 44: 1269-1275.
28. Nowak-Gottl U., Kotthoff S., Hagemeyer E., Junker R., Kehl H., Vielhaber H., Kececioglu D. Interaction of fibrinolysis and prothrombotic risk factors in neonates, infants and children with and without thromboembolism and underlying cardiac disease: a prospective study. *Thrombosis Research* 2001; 103: 93-101.
29. Zinchuk V.V., Glutkin S.V., Shulga E.V. Erythropoietin and blood oxygen. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2012; 75 (1): 39-42.
30. Faraoni D., Van der Linden P. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9: 32.

Надійшла 16.04.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. Й. Лекан





УДК 616.366-002.1-07-089.87-089.819

Г. Д. Петренко, В. О. Сипливий, Д. Г. Петренко, А. Г. Гузь,
Д. В. Євтушенко, О. Г. Петюнін, В. В. Доценко, Б. В. Менкус, В. К. Хабусев

РАЦІОНАЛЬНІ НАПРЯМКИ ПОЛІПШЕННЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.366-002.1-07-089.87-089.819

Г. Д. Петренко, В. А. Сипливый, Д. Г. Петренко, А. Г. Гузь, Д. В. Евтушенко, А. Г. Петюнин, В. В. Доценко, Б. В. Менкус, В. К. Хабусев

РАЦИОНАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Представлен опыт применения лапароскопической холецистэктомии у 472 пациентов с острым калькулезным холециститом. Обращается внимание на высокую информативность мультidetекторной компьютерной томографии при обследовании пациентов с длительным анамнезом желчнокаменной болезни. Обоснованы показания конверсии лапароскопической холецистэктомии на подреберный доступ — 12 (2,5 %) наблюдений или срединную лапаротомию — 3 (0,6 %) наблюдения. Представлена возможность рассечения передней стенки желчного пузыря для облегчения идентификации элементов треугольника Кало — 11 (2,3 %) случаев. Показана целесообразность дренирования над- и подпеченочного пространства трубчатыми перфорированными дренажами с последующей активной аспирацией отделяемого при остром холецистите.

Суб- и постоперационных осложнений не наблюдалось. Летальных исходов не было. Средний койко-день составил 5,7 дня.

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, мультidetекторная томография, лапароскопическая холецистэктомия, треугольник Кало, дренирование.

UDC 616.366-002.1-07-089.87-089.819

G. D. Petrenko, V. O. Syplivyy, D. G. Petrenko, A. G. Guz, D. V. Yevtushenko, O. G. Petiunin, V. V. Dotsenko, B. V. Menkus, V. K. Khabusev

RATIONAL DIRECTIONS OF DIAGNOSIS AND LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IMPROVEMENT AT ACUTE CHOLECYSTITIS

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis require high professional degree of surgical team, improvement of a surgical technique and preoperative examination.

The purpose of this study was to improve the results of surgical treatment in patients with acute cholecystitis by improvement of preoperative diagnosis and surgical technique.

Materials and methods. The results of laparoscopic cholecystectomy in 472 patients with acute cholecystitis in age from 18 till 76 years old were analysed. The duration of a gallstone disease was from 3 to 25 years. Multidetectorial computed tomography by use of Toshiba Aquilion 16 in 9 patients was done.

Results and discussion. Multidetectorial computed tomography give an exact information about hepatoduodenal zone abnormalities. In 1 patient cholelithiasis couldn't be cured by endoscopy required classical cholecystectomy, in 6 patients — asymptomatic cholelithiasis was diagnosed, cured by endoscopy, in 1 patient III degree Mirizzi's syndrome was diagnosed, cured by classical cholecystectomy.

Laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis is done at presence of tissue edema, adhesive process. Because of the fact that during 30 minutes the Callot triangle structures was impossible to identify, in 12 (2.5%) patients — the subcostal laparotomy was done, in 3 (0.6%) patients — medial laparotomy. In 11 (2.3%) patients the incision of anterior gallbladder wall was done with latter clamping of Callot triangle structures.

Laparoscopic cholecystectomy was finished by draining of supra- and subhepatic spaces by active tubular drainages. Intra- and postoperative complications were absent.

Conclusion. Multidetectorial computed tomography gives an exact information about hepatoduodenal zone abnormalities. Subcostal laparotomy or medial laparotomy should be used in cases when Callot triangle structures are impossible to identify. The incision of anterior gallbladder wall was done with latter clamping of Callot triangle structures. Laparoscopic cholecystectomy should be finished by draining of supra- and subhepatic spaces by active tubular drainages.

Key words: acute cholecystitis, multidetectorial computed tomography, laparoscopic cholecystectomy, active tubular draining.



Протягом останнього десятиріччя лапароскопічна холецистектомія стала «золотим стандартом» при оперативному лікуванні хронічного калькульозного холециститу. Широке впровадження лапароскопічної холецистектомії дозволило застосовувати цей спосіб лікування й у пацієнтів з гострим холециститом. Проте лапароскопічне оперативне втручання при гострому холециститі технічно виконати значно складніше, що потребує високої кваліфікації хірургічної бригади. Особливо це стосується пацієнтів з тривалим анамнезом жовчнокам'яної хвороби [1–5]. Грубі анатомічні зміни в гепатодуоденальній зоні при набряку гепатодуоденальної зв'язки можуть спричинити інтраопераційні та післяопераційні ускладнення або конверсії оперативного втручання. Ці ускладнення зумовлені не тільки складністю орієнтації хірурга при оперативному втручанні в набряклих тканинах, а також нестачею інформації про анатомічні порушення, отриманої хірургом у процесі ультразвукового обстеження (УЗО). Нині УЗО є основним і доступним способом обстеження таких пацієнтів. Нові можливості в діагностиці для цієї категорії пацієнтів відкриває комп'ютерна томографія (КТ), мультидетекторна комп'ютерна томографія (МДКТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Усі ці питання потребують подальшого вивчення і, без сумніву, стануть у пригоді широкому загалу хірургів.

Мета роботи — поліпшення результатів оперативного лікування гострого холециститу шляхом удосконалення доопераційної діагностики й різних етапів лапароскопічної холецистектомії.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено аналіз лапароскопічної холецистектомії при лікуванні 472 хворих на

гострий холецистит. Вік пацієнтів був у межах 18–76 років. Серед них жінок 392 (83,1 %), чоловіків — 80 (16,9 %).

Тривалість холецистолітіазу коливалася від 3 до 25 років. З моменту гострого нападу холециститу в перші 12 год госпіталізовано тільки 48 (10,2 %) хворих, від 12 до 24 год — 122 (25,8 %), а 302 (60,0 %) пацієнти госпіталізовані через 3–7 днів після початку хвороби.

Усіх пацієнтів обстежували згідно з прийнятими стандартами, 9 хворим виконано МДКТ черевної порожнини на томографі Toshiba Aquilion 16.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз нашого клінічного матеріалу, по-перше, свідчить про те, що пацієнти хворіють на жовчнокам'яну хворобу протягом десятків років. При цьому значний відсоток цих хворих лікують терапевти і сімейні лікарі, які стверджують про недостатність консервативної терапії. Закорініле застаріле поняття про безпечність конкрементів у жовчному міхурі складно подолати. Досвід хірургів свідчить, що технічно простіше й економічно доцільніше лікувати жовчнокам'яну хворобу до розвитку ускладнень, особливо із застосуванням сучасних технологій. Раннє оперативне лікування, як правило, технічно простіше і забезпечує добрі віддалені результати лапароскопічної холецистектомії.

По-друге, пізня госпіталізація хворих на гострий калькульозний холецистит сприяє великій кількості деструктивних процесів у жовчному міхурі. Причиною цього є, крім широко розповсюдженого самолікування, низьке матеріальне забезпечення населення України, недостатнє фінансування медицини.

По-третє, важливим фактором, який визначає успішність лапароскопічної холецистек-

томії у хворих на гострий холецистит, є сучасна доопераційна діагностика. Не заперечуючи ефективності, особливо доступності УЗО, деякі пацієнти вважають, що більшість хірургів дещо переоцінюють можливості цього способу обстеження. Маючи можливість об'єктивно оцінити рівень одержаної інформації при обстеженні 9 пацієнтів зі стажем жовчнокам'яної хвороби понад 10 років із застосуванням МДКТ, ми можемо відмітити, що при явній диспропорції клінічної картини й УЗО необхідно обстеження доповнити МДКТ. Так, в однієї пацієнтки виявили холедохолітіаз, який неможливо ліквідувати ендоскопічним способом. Пацієнтка прооперована традиційним методом. Ще у 6 пацієнтів діагностовано холедохолітіаз із безсимптомним перебігом. Пацієнти прооперовані у два етапи. Першим етапом виконана ендоскопічна папілотомія з видаленням конкрементів, на другому етапі — лапароскопічна холецистектомія. Ще в однієї пацієнтки виявлено синдром Мірізі III типу. Пацієнтка прооперована традиційним способом.

Таким чином, МДКТ дозволяє діагностувати патологічні зміни в гепатодуоденальній зоні, які неможливо виявити при УЗО. На жаль, сучасні комп'ютерні томографи знаходяться у приватній власності, що потребує великих матеріальних затрат.

Аналізуючи особливості лапароскопічної холецистектомії у хворих на гострий холецистит, звертаємо увагу на складність маніпуляцій у набряклих тканинах. Виділення жовчного міхура з інфільтрату та роз'єднання спайкових новоутворень у більшості оперативних втручань не були проблемними для хірурга. Технічні труднощі спостерігаються при виділенні елементів трикутника Кало із набряклих тканин деформованих за давним спайковим процесом. У таких ситуаціях є



два шляхи розв'язання цієї проблеми. Перший — дотримуватися «золотого» правила: якщо протягом 30 хв ідентифікація елементів трикутника Кало неможлива, необхідно переходити на відкриті втручання, використовуючи підреберний доступ — 12 (2,5 %) випадків або серединну лапаротомію — 3 (0,6 %) випадки оперативних втручань.

Другий шлях — застосування технічного прийому — розтин передньої стінки жовчного міхура до його шийки. Такий варіант поліпшення оперативного втручання застосували в 11 (2,3 %) пацієнтів.

Важливим моментом лапароскопічної холецистектомії є завершення оперативного втручання. При гострому холециститі обов'язково проводимо дренажування під- і надпечінкового просторів перфорованими трубчастими дренажами з послідуною активною аспірацією видільного. При катаральній формі запалення застосовували трубки діаметром 5 мм. У пацієнтів із деструктивними формами гострого холецистити підпечінковий простір дренажували перфорованим трубчастим дренажем діаметром 10 мм. Установлювали дренажі за допомогою провідників власної конструкції. Їх застосування значно спрощує цей етап оперативного втручання. Дренажі видаляли на 3–5-й день після оперативного втручання, керуючись кількістю та характером виділень по дренажах. Субопераційних і післяопераційних ускладнень не спостерігалося. Летальних випадків не було. Середній ліжко-день становив 5,7 дня.

Висновки

1. Основним діагностичним методом у хворих на гострий холецистит сьогодні є ультразвукове обстеження. Проте у пацієнтів з холецистолітіазом тривалістю понад 5 років бажано до плану обстеження включити мультиде-

текторну комп'ютерну томографію, яка дозволяє одержати значно більше інформації про стан гепатодуоденальної зони у хворих на гострий холецистит.

2. При складності виділення елементів трикутника Кало необхідно перейти на підреберний доступ або серединну лапаротомію. Також можливе застосування методики розрізання передньої стінки жовчного міхура до шийки з послідуючим кліпуванням елементів трикутника Кало.

3. При гострому холециститі оперативне втручання завершується дренажуванням під- і надпечінкових просторів перфорованими трубчастими дренажами з послідуною активною аспірацією виділень. Термін перебування дренажів зумовлюється кількістю та характером виділень по дренажах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запороженко Б. С. Диагностические тактические и технические аспекты лапароскопической хирургии острого холецистита / Б. С. Запороженко, И. Е. Бородаев, А. О. Велюра // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2004. – № 3. – С. 181–182.

2. Лупальцев В. И. Опасности, ошибки и осложнения при лапароскопических операциях по поводу острого холецистита / В. И. Лупальцев, С. С. Мирошниченко // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5/6. – С. 30–31.

3. Ендоскопічні оперативні втручання у хворих на гострий холецистит з високим ступенем оперативного ризику / Г. Д. Петренко, В. О. Сипливий, О. Г. Петюнін [та ін.] // Acta Medica Leopoliensia — Львівський медичний часопис. – 2005. – Т. XI, № 4/1. – С. 50–52.

4. Результаты применения малоинвазивных технологий при оперативном лечении больных острым калькулезным холециститом, ранее оперированных на органах брюшной полости / Г. Д. Петренко, В. А. Сипливый, Д. Г. Петренко [и др.] // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 1/2. – С. 34–36.

5. A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy / S. I. Zacks, R. S. Sandiier, R. Rut-

lege, R. S. Brown // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97, N 2. – P. 334–340.

REFERENCES

1. Zaporozhchenko B.S., Borodayev I.E., Velyura A.O. Diagnostic tactical and technical aspects of laparoscopic surgery of acute cholecystitis. *Eksperymentalna i klinichna medycyna* 2004; 3: 181-182.

2. Lupaltsov V.I., Miroshnichenko S.S. Danger, mistakes and complications of laparoscopic surgery for acute cholecystitis. *Klinichna khirurgiya* 2007; 5/6: 30-31.

3. Petrenko G.D., Sipliviy V.O., Petyunin O.G., Petrenko D.G., Guz A.G. Endoscopic treatment in high risk patients with acute cholecystitis. *Acta Medica Leopoliensia — Lvivsky medichny chasopis* 2005; XI (4/1): 50-52.

4. Petrenko G.D., Sipliviy V.A., Petrenko D.G. The results of the application of minimally invasive techniques for surgical treatment of patients with acute calculous cholecystitis, previously operated on abdominal organs. *Medychni perspektivy* 2012; XVII (1/2): 34-36.

5. Zacks S.I., Sandliier R.S., Rutledge R., Brown R.S. A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2002; 2: 334-340.

Надійшла 21.05.2015
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Грубнік



Н. І. Бойко, Т. Є. Михайлишин¹, Я. І. Гавриш, Р. М. Магомаєв

ОСОБЛИВОСТІ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ НА ФЕОХРОМОЦИТОМУ ДО ОПЕРАЦІЇ ТА ПРОВЕДЕННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІД ЧАС ВИДАЛЕННЯ ПУХЛИНИ ЕНДОСКОПІЧНИМИ МЕТОДАМИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна,

¹ Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

УДК 616.45-006.6-089.819.7-089.163-089.5

Н. И. Бойко, Т. Е. Михайлишин¹, Я. И. Гаврыш, Р. М. Магомаев
ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ К ОПЕРАЦИИ И ПРОВО-
ЖДЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ ЭН-
ДОСКОПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

*Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, Львов, Украина,
¹ Львовская областная клиническая больница, Львов, Украина*

Проанализировано 77 случаев адrenaлэктомий по поводу опухолей надпочечных желез (2010–2014), среди которых у 12 пациентов диагностировано феохромоцитому. Актуальность вопроса выбора тактики лечения больных с феохромоцитомой не вызывает сомнений. В работе рассмотрена возможность современных оперативных методик, передоперационной подготовки и анестезиологического обеспечения пациентов с феохромоцитомой.

Ключевые слова: феохромоцитома, передоперационная подготовка, анестезиологическое обеспечение, эндоскопические методы лечения.

UDC 616.45-006.6-089.819.7-089.163-089.5

N. I. Boyko, T. Ye. Mykhaylyshyn¹, Ya. I. Havrysh, R. M. Magomayev
PECULIARITIES OF PREPARING PATIENTS WITH PHEOCHROMOCYTOMA FOR SURGERY
AND ANESTHESIA DURING ENDOSCOPIC REMOVAL OF TUMOR

*The Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine,
¹ The Lviv Regional Hospital, Lviv, Ukraine*

Surgery of adrenal tumors is in the focus of Surgeons. In 1889 a London surgeon Knowsley Thornton first performed adrenalectomy, since that time surgery has gradually perfected. In 1992 M. Gagner successfully performed the first laparoscopic adrenalectomy. Implementation of the laparoscopic adrenalectomy in practice greatly reduce the incidence of postoperative complications, length of hospital stay and improved rehabilitation patients.

The goal of research was to analyze the various methods of endoscopic treatment, preparation for surgery and anesthesia in patients with pheochromocytoma.

Materials and methods. We analyzed 77 cases of adrenalectomy in patients with tumors of adrenal glands (2010–2014). 12 patients were diagnosed pheochromocytoma.

Results and discussion. Question of choice of management of patients were with pheochromocytoma is actual. We considered the possibility of modern operating techniques, preoperative preparation and anesthesia in patients with pheochromocytoma.

Conclusions. 1. The method of preoperative preparation of patients by Ebrantil and its intravenous introduction during the surgical removal of pheochromocytoma is a safe and effective way of correcting blood pressure.

2. High efficiency and performance by Ebrantil let us admit it a promising drug for preoperative preparation and blocking adrenal crises during surgical intervention in patients with adrenal feochromocytoma.

3. We prefer endoscopic retroperitoneal adrenalectomy when the tumor is in the left adrenal gland, as well as the duration of the operation and the degree of interference is lower as compared with laparoscopic intervention. Patients in the postoperative period require lower doses of analgesics, and the time spent in hospital and rehabilitation period are shorter.

Key words: pheochromocytoma, preparation for surgery and anesthesia, anesthetic providing, endoscopic treatment.

Операційне лікування хворих на пухлини надниркових залоз залишається в центрі уваги хірургів. Починаючи від 1889 р., коли лондонський хі-

рург Knowsley Thornton вперше виконав адrenaлектомію, хірургічне лікування пацієнтів поступово вдосконалювалося. М. Gagner (1992) вперше вда-

ло виконав лапароскопічну адrenaлектомію [3]. Упровадження її у практику дозволило значно зменшити частоту післяопераційних ускладнень,



тривалість перебування в стаціонарі та покращити реабілітацію хворих [2; 4].

Феохромоцитома — пухлина із хромафінних клітин мозкової речовини надниркової залози, яка виробляє катехоламіни і сприяє розвитку артеріальної гіпертензії.

Частота діагностики феохромоцитом в людей з високим артеріальним тиском (АТ) становить 0,5–1 %.

Мета даного дослідження — аналіз різних методів ендоскопічного лікування хворих на феохромоцитому, підготовка їх до операції та анестезіологічне забезпечення під час операції.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 5 років (2010–2014) у клініці прооперовано 77 пацієнтів на доброякісні та злоякісні пухлини надниркових залоз, із них 12 (15,6 %) хворих на феохромоцитому. Жінок було 8 (10,4 %), чоловіків 4 (5,2 %). Вік хворих коливався від 16 до 76 років. Усіх пацієнтів оперовано ендоскопічним методом залежно від локалізації пухлини. Правобічну лапароскопічну адреналектомію виконано 7 (9,1 %) пацієнтам, лівобічну адреналектомію — 5 (6,5 %) пацієнтам, із них ретроперитонеальним доступом оперовано 3 (3,9 %), лапароскопічно — 2 (2,6 %) хворих.

Застосовували такі методи обстеження хворих: загальноклінічні, біохімічні дослідження крові, визначали вміст гормонів та їх метаболітів (адреналін, норадреналін, метанефрин і норметанефрин, ванілілмигдальну кислоту у 3-годинній порції сечі під час адреналового кризу). Для локалізації пухлин надниркових залоз проводили ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію. Завдяки даним методам діагностики частота діагностичних помилок за останні роки не перевищує 2 %. Виконували тонкогол-

кову аспіраційну пункційну біопсію пухлин під контролем УЗД із подальшим цитологічним дослідженням пунктату. У 1997 р. у клініці факультетської хірургії Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького виконано вперше в Україні лапароскопічну адреналектомію, а заочеревинну ендоскопічну адреналектомію — у 2000 р.

Результати дослідження та їх обговорення

Хворим з гормонально активною феохромоцитомою необхідно забезпечити до операції стабільну гемодинаміку. З цією метою ми застосовували препарат α 1-адреноблокатор Ебрантил (Urapidil) Nycomed (Німеччина). Даний препарат має центральний і периферичний механізм дії. На периферії він переважно блокує постсинаптичні α 1-адренорецептори і тому значно зменшує судинозвужувальну дію катехоламінів. На центральному рівні впливає на активність судинорухового центру і сприяє зниженню систолічного та діастолічного тиску шляхом зменшення периферичного опору.

Дозу препарату підбирали за гіпотензивним ефектом, від 60 до 180 мг на день, загальну кількість розділяли на два прийоми. За наявності у хворих тахікардії призначали селективний блокатор β 1-адренорецепторів Корвітол по 50–100 мг один раз на добу. Обов'язково призначали седативні препарати (персен-форте по 125–250 мг двічі на добу) або транквілізатори (діазепам 5–10 мг двічі на добу) та ліжковий режим. Критеріями адекватної передопераційної підготовки були нормалізація АТ з відсутністю катехоламінових кризів, зменшення різниці систолічного АТ за умов ортостатичної проби та наявність позитивної динаміки за даними електрокардіограми (ЕКГ) і ЕхоКГ. Хворі на феохромоцитому, які не пройшли перед-

операційну підготовку α 1-адреноблокаторами, піддаються найбільшому ризику під час операцій, тому що власне інсуфляція CO_2 може сприяти підвищенню рівня катехоламінів у крові.

За день до операцій налагоджували судинний доступ — катетеризували *v. cephalica* (канюля (venflon) G18) та *v. subclavia dextra* за методом Сельдінгера (катетер G14), проводили інфузію кристалоїдів об'ємом до 1–1,5 л.

Усім хворим на феохромоцитому призначали в палаті премедикацію за 30 хв до операції *Sol. Sibasoni* 0,5 % — 10 мг внутрішньом'язово, завершували премедикацію на операційному столі шляхом внутрішньовенного болюсного введення *Sol. Atropini sulfatis* 0,1 % — 0,005–0,007 мг/кг, налагоджували моніторинг та інфузію кристалоїдів. Якщо показники АТ становили 150/90 мм рт. ст. і вище, вводили 25 мг Ебрантилу внутрішньовенно та через 2–5 хв повторно вимірювали АТ, при негативному результаті повторювали дозу препарату і приступали до вступного наркозу. Преоксигенація $\text{O}_2 + \text{Air}$ (1 : 2), індукція *Sol. Propofol* 1 % — 2,5 мг/кг, *Sol. Trakrium (Atracurium)* — 0,6 мг/кг, *Sol. Phentanyl* 0,005 % — 0,0025 мг/кг, інтубація трахеї, штучна вентиляція легень апаратом Leon, режим PCV.

Базис-наркоз: низькопотоква анестезія Low flow (1,0 л/хв), хірургічний рівень анестезії підтримували за допомогою концентрації Sevorane MAK 1,4–2,2 %, *Sol. Phentanyl* 0,005 % — 0,0025–0,0035 мг/кг з інтервалом кожні 20 хв, міоплегія *Sol. Trakrium (A)* — 0,3–0,6 мг/(кг·год), через інфузіомат. Враховуючи, що при інсуфляції CO_2 відбувається викид катехоламінів, розпочинали інфузію Ебрантилу високої концентрації через інфузіомат одразу після інтубації трахеї: 200 мг (40 мл) препарату розводили у



10 мл Sol. NaCl 0,9 %. Початкова доза Ебрантилу становила 1–1,5 мг/хв, на основному етапі адреналектомії дозування препарату збільшували до 2–3 мг/хв, що сприяло зниженню артеріальної гіпертензії. За 10 хв до кліпування *v. centralis* інфузію Ебрантилу припиняли.

Оптичне збільшення елементів операційного поля завдяки ендоскопічній техніці дозволяє візуалізувати всі деталі зони втручання, зокрема дрібні судини навколо надниркової залози, забезпечує повне видалення залози, уражених лімфатичних вузлів і створення надійного гемостазу.

Предметом дискусії залишаються ендоскопічні доступи до надниркових залоз — лапароскопічний, розроблений M. Gagrer et al. (1992), або ретроперитонеальний, запроваджений S. Mercan et al. (1995). Метод S. Mercan et al. вирізняється більшою безпекою, технічною простотою, дозволяє легше виділити центральну вену надниркової залози без розкриття черевної порожнини. При ретроперитонеальному доступі швидше, ніж при лапароскопічному, відновлюється моторика травного каналу, і його не обмежують попередні втручання на органах черевної порожнини.

Тривалість лапароскопічної адреналектомії у середньому становить $(150,0 \pm 15,0)$ хв ($p > 0,05$). Виконання ж ендоскопічної адреналектомії з використанням бокового заочеревинного доступу скорочувало тривалість операції до $(126,2 \pm 8,9)$ хв ($p < 0,05$).

Одним із небезпечних моментів під час видалення феохромоцитом є феохромоцитомний криз, який виникає при маніпуляціях інструментарієм на наднирковій залозі. Під час операцій при інфузії Ебрантилу через інфузіомат зафіксовано такі показники АТ: у 10 (83,3 %) хворих АТ утримувався на рівні 120/80–140/90 мм рт. ст., а у 2 (16,7 %) хворих — 130/90–

150/100 мм рт. ст. Водночас АТ після видалення пухлини знижувався в усіх пацієнтів незалежно від методу хірургічного лікування.

Слід пам'ятати, що після кліпування *v. centralis* надходження катехоламінів у крові різко припиняється, настає гіповолемія, тому передусім потрібно поповнити дефіцит об'єму циркулюючої крові інфузією кристалоїдів, колоїдів, кровозамінників, глюкокортикоїдів, і лише після корекції гіповолемії проводити вазопресорну або інотропну підтримку.

Висновки

1. Вибрана нами методика передопераційної підготовки хворих $\alpha 1$ -адреноблокатором Ебрантилом і довенним введенням препарату через інфузіомат під час хірургічного видалення феохромоцитом є безпечним й ефективним способом корекції артеріального тиску при гіпертензії, сприяє легкому відновленню артеріального тиску після кліпування *v. centralis*.

2. Висока ефективність і коригована дія Ебрантилу дозволяє визнати його перспективним препаратом для передопераційної підготовки та блокування катехоламінових кризів під час операційного втручання у хворих на феохромоцитому надниркових залоз.

3. При локалізації пухлини в лівій наднирковій залозі ми віддаємо перевагу ендоскопічній ретроперитонеальній адреналектомії, тому що тривалість операції та ступінь втручання є меншими порівняно з лапароскопічною, пацієнти у післяопераційному періоді потребують меншої дози анагетиків, а час перебування в стаціонарі та період реабілітації значно скорочуються.

ЛІТЕРАТУРА

1. Порівняння доступів і методів для виконання адреналектомії у хворих на пухлини надниркових залоз. Власний досвід / Я. І. Гавриш, Н. І. Бойко, Т. Є. Михайлишин [та ін.] //

Український журнал хірургії. – 2009. – № 4. – С. 109–112.

2. Prinz R. A. A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies / R. A. Prinz // Arch. Surg. – 1995. – Vol. 130, N 6. – P. 489–492.

3. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy / M. Gagner, A. Lacroix, R. A. Prinz [et al.] // Surgery. – 1993. – Vol. 114. – P. 1120–1125.

4. Ларін О. С. Лапароскопічна адреналектомія в лікуванні пухлин надниркових залоз / О. С. Ларін, С. М. Черенько // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 53–58.

5. Товкай О. А. Феохромоцитом: сучасні підходи до діагностики та лікування / О. А. Товкай // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 2. – С. 19–22.

REFERENCES

1. Havrysh Ya.I., Boyko N.I., Mykhaylyshyn T.Ye., Khomyak V.V., Kravchuk I.V., Pavlovskyy M.P. Adrenalectomy methods and operative approaches comparison in patients with tumors of adrenal glands. Our experience. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii* 2009; 4: 109–112.

2. Prinz R.A. A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies. *Arch. Surg.* 1995; 6 (130): 489–492.

3. Gagner M., Lacroix A., Prinz R.A. et al. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery* 1993; 114: 1120–1125.

4. Larin O.S., Cherenko S.M. Laparoscopic adrenalectomy in the treatment of tumors of the adrenal glands. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia* 2005; 2 (11): 53–58.

5. Tovkay O.A. Pheochromocytoma: current approaches to diagnosis and treatment. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia* 2012; 2: 19–22.

Надійшла 21.05.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Грубнік





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vided signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

2016



Січень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Лютий

1 8 15 22 29
2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Березень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Квітень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24

Травень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Червень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26

Липень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Серпень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Вересень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25

Жовтень

Пн	3 10 17 24 31
Вт	4 11 18 25
Ср	5 12 19 26
Чт	6 13 20 27
Пт	7 14 21 28
Сб	1 8 15 22 29
Нд	2 9 16 23 30

Листопад

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Грудень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25