

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (142) 2014



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, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельмбольдт, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, 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

№ 2 (142) 2014

**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**

**Р. В. Мерешко**

**Т. А. Пятковська**

**О. В. Сидоренко**

**О. В. Титова**

**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:*

Інтер'єр  
головного навчального  
корпусу ОНМедУ

Поліграфічні роботи

**І. К. Каневський**

**Ю. В. Гречанов**

Одеський медичний журнал

№ 2 (142) 2014

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію  
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 25.04.2014.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 200. Зам. 1747.

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



ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ:

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

О. В. Лукьянчук, Н. Г. Кузева

CYTOLOGIC SCREENING: STATE OF PROBLEM,  
PERSPECTIVES

O. V. Lukyanchuk, N. G. Kuzeva ..... 5



### Теорія та експеримент

#### Theory and Experiment

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ

НАНОКОМПОЗИТУ FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup>

ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Г. А. Долинський, О. М. Лавриненко, В. В. Носов

ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES

OF NANOCMPOSITE FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup>

IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

G. A. Dolynskiy, O. M. Lavrynenko, V. V. Nosov ..... 10

ВСТАНОВЛЕННЯ ВМІСТУ ТЕЙХОЄВИХ КИСЛОТ

У КЛІТИНАХ КЛІНІЧНИХ І РЕФЕРЕНТНИХ ШТАМІВ

*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

В. В. Мінухін, О. В. Кочнева,

Т. М. Замазій, П. В. Овечин, В. В. Титаренко

ESTABLISHING CONTENTS OF TEICHOIC ACIDS

IN THE CELLS OF CLINICAL AND REFERENCIAL

STRAINS *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

V. V. Minukhin, O. V. Kochneva,

T. M. Zamaziy, P. V. Ovetchin, V. V. Tytarenko ..... 14

ДИНАМІКА ЗМІН ПАМ'ЯТІ ЩУРІВ

ЗА УМОВ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

І. В. Сімонова

RAT'S MEMORY CHANGE DYNAMICS

AT HYPERLIPIDEMIA

I. V. Simonova ..... 17



Одеса

Одеський медуніверситет

2014



ВПЛИВ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ПОКАЗНИКИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ Й ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ В КЛІТИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ E. V. Suprun, I. F. Belenichev, O. S. Suprun	
THE INFLUENCE OF THE RECEPTOR ANTAGONIST IL-1 ON THE PERFORMANCE OF INDICES THE THIOL-DISULFIDE AND ENERGY METABOLISM IN THE BRAIN CELLS OF RATS IN THE SIMULATION UNDER DIABETES AND CEREBRAL ISCHEMIA CONDITIONS E. V. Suprun, I. F. Belenichev, A. S. Suprun	21
ВПЛИВ ДИСБІОЗУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ВИСОКОЖИРОВИЙ РАЦІОН V. V. Tkachuk, V. I. Velichko, O. M. Levchenko, A. P. Levitsky	
THE INFLUENCE OF DYSBIOSIS ON THE STATE OF LIVER AND LIPIDS METABOLISM OF THE RATS RECEIVED THE HIGLY FAT DIET V. V. Tkachuk, V. I. Velichko, O. M. Levchenko, A. P. Levitsky	27
ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЧНІ ЗМІНИ У ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ І АВАСТИНУ N. V. Kresyun	
ELECTRORETINOGRAPHIC DETERIORATIONS IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES UNDER CONDITION OF TREATMENT WITH ALPHA-LIPOIC ACID AND AVASTIN N. V. Kresyun	32



**Клінічна практика**  
**Clinical Practice**

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ V. M. Zaporozhan, S. M. Noporada	
RISK FACTORS FOR UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE V. M. Zaporozhan, S. M. Noporada	37
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИМОЗГОВОЙ ГЕМАТОМЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ A. O. Mirzoyan, D. A. Patrtikyan, M. A. Yegunyan	
THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND FACTORS INFLUENCING THE OUTCOMES OF SURGERY ISOLATED TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMATOMA A. O. Mirzoyan, D. A. Patrtikyan, M. A. Yegunyan	40
ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ СТРУКТУР У ПАЦІЄНТІВ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК N. G. Ryndina, P. G. Kravchun, G. Y. Tytova, V. V. Nykonenko, Ya. M. Halturina	
FEATURES OF CORRELATION STRUCTURES IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, DEPENDING ON THE PRESENCE OR ABSENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE N. G. Ryndina, P. G. Kravchun, G. Y. Tytova, V. V. Nykonenko, Ya. M. Halturina	43
ВИРАЖЕНА ЗВИВИСТІСТЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ: ОЦІНКА ЗАЛЕЖНОСТІ КЛІНІЧНИХ ОЗНАК ІШЕМІЇ МІОКАРДА ВІД СТУПЕНЯ ЗВИВИСТОСТІ D. M. Sebov, O. O. Yakymenko, D. A. Kuksa	
SEVERE CORONARY TORTUOSITY: EVALUATION OF MYOCARDIAL ISCHEMIA CLINICAL SIGNS DEPENDING ON THE DEGREE OF CORONARY TORTUOSITY D. M. Sebov, O. O. Yakymenko, D. A. Kuksa	48



ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ  
НА РАННІХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

В. В. Чесалін

TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS  
AT THE EARLY STAGES OF THE DISEASE

V. V. Chesalin ..... 52

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ АВТОАНТИТІЛ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ  
ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ СПЕЦИФІЧНИМИ АНТИТІЛАМИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ  
Я. Ф. Толстяк

FEATURES OF AUTOANTIBODIES INTERRELATIONS WITH SPECIFIC ANTIBODIES  
OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS SUFFERING FROM SYSTEMIC  
LUPUS ERYTHEMATOSUS

Ja. F. Tolstjak ..... 56

ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА  
У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ  
В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

С. А. Шнайдер, Л. С. Кравченко

TREATMENT OF RADIATION REACTIONS OF  
THE ORAL MUCOUS MEMBRANE IN PATIENTS AFTER RADIATION THERAPY  
OF MALIGNANT NEOPLASMS IN THE AREA OF THE HEAD AND NECK

S. A. Shnayder, L. S. Kravchenko ..... 58

ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ  
У ДІТЕЙ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ МІНЕРАЛІЗУЮЧОЮ ФУНКЦІЄЮ СЛИНИ  
І. К. Новицька, Л. М. Біліщук

FEATURES OF PREVENTION CARIES OF TEETH AT CHILDREN  
WITH THE REDUCED MINERALIZING FUNCTION OF THE SALIVA

I. K. Novitska, L. N. Bilyshchuk ..... 63

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНО-РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА  
И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОГО ЭНДОМЕТРИЯ  
З. В. Чумак, А. А. Зелинский, Н. В. Шаповал, Н. С. Истерин

ESTIMATION OF HORMONE-RECEPTOR STATUS AND  
PROLIFERATIVE ACTIVITY OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Z. V. Chumak, O. O. Zelinsky, N. V. Shapoval, N. S. Isterin ..... 66

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА РАЗЛИЧИЙ  
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ И РЕОВАЗОГРАФИИ  
ПРИ РЕФЛЕКТОРНЫХ И КОМПРЕССИОННО-КОРЕШКОВЫХ СИНДРОМАХ  
У БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

В. И. Марамуха

PATHOGENETIC FEATURES AND PERFORMANCE DIFFERENCES  
ON THE BACKGROUND OF THERAPY AND PARAMETERS OF ELECTROMYOGRAPHY  
AND RHEOVASOGRAPHY AT REFLEX AND COMPRESSION-RADICULAR SYNDROME  
IN PATIENTS WITH LUMBAR OSTEOCHONDROSIS

V. I. Maramukha ..... 70



### *На допомогу авторам*

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ ..... 79

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ  
ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 79

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ,  
ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ  
В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 81





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	82
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	82
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER .....	84

## УВАГА!

### Змінено реквізити для оплати за публікацію статей у нашому журналі та журналі «Досягнення біології та медицини»

Нові реквізити для перерахування коштів за публікацію:

**Одержувач платежу:** СПД — фізична особа Сухомлінова Ольга Анатоліївна.

ІНН — 1987109706

**Банк:** ПАТ «Актабанк», МФО 307394, р/р 26001001302276, код ЄДРПОУ банку 35863708. У призначенні платежу обов’язково вказати: «Згідно з договором б/н від 01.04.2014 р. за придбання матеріалів для видавничої діяльності».

*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 № 6 від 20.02.2014 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, 2014  
2013 N 2 (142). – 200 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2014





УДК 616-076.5

О. В. Лукьянчук, Н. Г. Кузева

## ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника)  
Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина

УДК 616-076.5

О. В. Лукьянчук, Н. Г. Кузева

### ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

*Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника)  
Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина*

Проведен анализ практики реализации программ, направленных на профилактику развития рака шейки матки, реорганизации и усовершенствования существующих скрининговых систем, в частности, цитологического скрининга. Проанализирована практика применения методики эксфолиативного цитологического анализа, Бетесдовская система, а также традиционный цитологический метод исследования шейки матки, показаны их недостатки, в частности, высокий процент ложноотрицательных ответов. Обоснована высокая экономическая эффективность одновременного проведения ВПЧ-теста и ПАП-теста. Продемонстрированы преимущества новых автоцитологических систем, метода так называемой жидкостной цитологии.

Показана ограниченность цитоморфологических исследований, которые не позволяют спрогнозировать вероятность малигнизации цервикального эпителия еще до клеточных изменений. Обоснована необходимость мониторинга прогностических молекулярных маркеров, которые обнаруживаются задолго до клинических признаков, и позволяют вовремя провести более тщательную диагностику и превентивную терапию, а также выявить группу риска по развитию предраковых заболеваний и рака шейки матки. Сделан вывод о необходимости пересмотра диагностических составляющих скрининговых программ по раннему выявлению заболеваний шейки матки.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, цитологический скрининг, молекулярный маркер.

UDC 616-076.5

O. V. Lukyanchuk, N. G. Kuzeva

### CYTOLOGIC SCREENING: STATE OF PROBLEM, PERSPECTIVES

*Centre of Restoration Medicine (University Clinic), the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Actuality** of the work is associated with the fact that cervical cancer (CC) occupies the second place among prevalence among oncology of women reproductive organs and the third place — in structure of general death rate of women from oncologic pathology after breast and lung cancer. Last years the situation is getting worse.

The **aim** of the work is analysis of realization measures directed to CC prevention to development, reorganization and improvement of available screening systems, in particular, cytological screening.

It is analysed the practice of application of method of exfoliative cytological analysis, developed by George Papanicolaou, Bethesda system, which is elaborated with the purpose of standardization of terminology, allowing to define recommendations on the further algorithm of examination and medical treatment of patients with cervical pathology, as well also traditional cytological method of cervical examination. There were demonstrated their shortcomings, in particular, the per cent of false-negative results — from 5 to 55. A high economic efficiency of the simultaneous conducting of HPV-test and PAP-test is explained. There are shown the advantages of the new autocytopathological systems, a so called liquid cytology method.

At the same time there is the limit of cytomorphological researches, colposcopy data and morphological researches, which allow to detect the changed cervical epithelium, but do not allow prognosing malignancy of the cervical epithelium before the cellular changes. There is a necessity of monitoring prognostic molecular markers, which are revealed long before the clinical signs, and allow to conduct in time a more careful diagnostics and preventive therapy, and to reveal a risk group for development of pre-cancer and cervical cancer. Taking it into account diagnostic constituents of the screening programs on early revealing of cervical diseases must be analyzed.

**Key words:** cervical cancer, cytological screening, molecular marker.



В мировом масштабе раку шейки матки (РШМ) принадлежит второе место по распространенности среди злокачественных новообразований женской половой сферы и третье — в структуре общей смертности женщин от онкопатологии после рака молочной железы и рака легкого. Ежегодно в мире РШМ впервые диагностируют у 500 тыс. женщин, 250 тыс. пациенток в мире и 2,5 тыс. в Украине ежегодно умирают от этого заболевания [3; 4; 12].

Во всех странах мира РШМ рассматривается не только как медицинская, но и как социальная проблема, поскольку большинство погибающих — женщины фертильного и трудоспособного возраста, а специальное лечение в большинстве случаев носит инвалидизирующий характер и приводит к физической и психологической дезадаптации пациенток [6; 7; 10].

В последние годы в развитых странах, где внедрены и реализуются программы цитологического скрининга, отмечается тенденция к стабилизации и даже к снижению заболеваемости РШМ, чего нельзя сказать о развивающихся странах [12].

Однако отмечен и другой факт — рост заболеваемости РШМ среди юных и молодых женщин. Почти 70 % случаев РШМ регистрируются в менее развитых регионах мира, при этом более одной пятой случаев впервые установленного диагноза приходится на Индию. Не менее плачевная ситуация наблюдается в странах Африки, располагающихся южнее Сахары: в этом регионе ежегодные показатели заболеваемости и смертности от РШМ составляют 34,8 и 22,5 на 100 тыс. женщин соответственно. Для сравнения: в Северной Америке эти показатели соответственно составляют 6,6 и 2,5. По прогнозам ВОЗ, несмотря на активное внедре-

ние современных скрининговых тестов, разработки вакцин против штаммов вируса папилломы человека (ВПЧ), количество смертей в 2015 г. увеличится до 320 тыс., а в 2030 г. — до 435 тыс. в год [4; 11; 12].

По данным национального Канцер-реестра Украины, с 1997 по 2001 гг. отмечается увеличение заболеваемости РШМ у женщин в возрасте 20–24 года с 1,7 до 2,9 случаев на 100 тыс., в возрасте 30–34 года — с 14,6 до 18,5 на 100 тыс. В структуре общей онкологической заболеваемости женщин в Украине РШМ составляет 6 %. Неудовлетворительными остаются показатели раннего выявления РШМ (25 % случаев заболевания диагностируются на поздних стадиях), летальности больных в течение первого года с момента установления диагноза, который является интегрированным показателем относительно профилактики, диагностики и лечения больных с данной патологией и составляет более 20 %. По показателям смертности среди женщин работоспособного возраста РШМ занимает одно из первых мест [2; 9].

В 2012 г. в Украине зарегистрировано 5122 новых случаев РШМ, что составило 20,9 на 100 тыс. населения. Число умерших женщин от РШМ в 2012 г. составило 2183, или 8,9 на 100 тыс. населения. При этом лидерами по заболеваемости были Одесская (26,6), Житомирская (26,3), Николаевская (24,1), Черкасская (25,9), Волынская (25,5) и Полтавская (24,8) области. По показателям смертности наиболее неблагоприятными в 2012 г. оказались Одесская (12,2), Закарпатская (11,9) и Житомирская (9,8) области. Показатель летальности до одного года в 2012 г. значительно превысил среднеукраинский (14,8 %) в Хмельницкой (19,1 %), Николаевской (18,8 %), Донецкой (18,8 %) и Херсонской (17,7 %) областях, где практи-

чески каждая 5–6-я женщина не проживала и года после впервые установленного диагноза. В 2012 г. в Украине лишь 55,6 % случаев РШМ были выявлены на профосмотрах. При этом в Ивано-Франковской и Черниговской областях во время профосмотров было выявлено лишь 25,7 и 29,5 % случаев РШМ.

Сегодня во всем мире активно создаются и реализуются программы, направленные на профилактику развития РШМ путем реорганизации и усовершенствования существующих скрининговых систем, введения в практическую работу новых эффективных критериев и маркеров ранней диагностики неопластической трансформации эпителия шейки матки, внедрения нового современного диагностического оборудования, повышения уровня квалификации врачей цитопатологов, гинекологов [2; 7; 8].

В экономически развитых странах, где качество и выполнение скрининга высоко, уровень заболеваемости инвазивным РШМ уменьшился в целом на 90 %. Большинство развивающихся стран не могут, в силу экономических причин, внедрить комплексные программы скрининга РШМ, в этих странах ежегодно регистрируется более 75 % новых случаев цервикального рака. По данным источников литературы, выявлена тесная взаимосвязь между уровнями заболеваемости и смертности от РШМ и уровнем организации цервикального скрининга. К сожалению, Украина и страны «постсоветского» пространства относятся к числу тех государств, которые утратили единую скоординированную систему профилактических осмотров женского населения, «железная» система цитологического скрининга полностью лишилась своих рычагов и популярности в обществе. К сожалению, в нашей стране цитологический скрининг носит оп-





портунистический характер и охватывает не более 30 % женского населения, отмечаются низкие показатели работы цитологической службы (специалисты не придерживаются современных требований относительно технологии выполнения цитологических исследований, отмечается низкий уровень профессионализма среди врачей-цитоморфологов, остаются открытыми условия и сроки транспортировки цитологических мазков в цитологические лаборатории, сроки выполнения исследования). Особого внимания заслуживает работа цитологической службы (материально-техническая, кадровая база) населенных пунктов в области, требующая реорганизации [2; 6].

В основе профилактики РШМ на протяжении последних 50 лет лежит цитологический скрининг (ПАП — PAP smear test) для диагностики предраковых изменений шейки матки, которые в своем большинстве протекают бессимптомно и с достаточно высокой степенью эффективности поддаются лечению. На практике цитологическое исследование продемонстрировало свою доступность (низкая стоимость + легкость выполнения). Специфичность цитологического исследования составляет 70–95 %, чувствительность 50 %, которая увеличивается при регулярном обследовании. Методика эксфолиативного цитологического анализа, разработанная George Papanicolaou, активно используется вследствие достаточной четкости признаков предраковых изменений цервикального эпителия. George Papanicolaou на основании комплекса признаков и критериев со стороны состояния клетки разработал классификационную систему, состоящую из 5 классов, каждый класс соответствовал уровню подозрения о наличии раковых клеток [1; 2; 5].

Однако в последние десятилетия в свете обновленных взглядов о вирусном канцерогенезе шейки матки данная классификация перестала соответствовать новым требованиям. Следующей исторической ступенью в обозначении предопухолевых заболеваний шейки матки стала классификация Reagan, где «дисплазия» обозначалась как «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (ЦИН). Наиболее современной и новой на сегодняшний день считается Бетесдовская система, которая разработана с целью унификации терминологии, позволяющей четко определить рекомендации по дальнейшему алгоритму обследования и лечения пациенток с патологией шейки матки.

Согласно приказу № 676 МОЗ Украины от 31.12.04, традиционный цитологический метод исследования шейки матки остается ведущим в скрининге заболеваний шейки матки в нашей стране, аналогично общепринятому в зарубежных странах мазку по Папаниколау (Пап-тест) [8]. Цервикальный скрининг, согласно рекомендациям ВОЗ, проводится 1 раз в 3 года, цитологические исследования могут осуществляться в рамках трех видов профилактических осмотров женщин, а именно: при комплексных профилактических осмотрах, при целевых осмотрах среди организованных контингентов, а также индивидуальных профилактических осмотрах в поликлиниках и стационарах. Печальными реалиями сегодняшнего дня является факт, что в большинстве регионов нашей страны на сегодня отмечается до 90 % некачественно выполненных мазков, которые просто не могут оцениваться цитологами в силу скудного количества клеточного материала, наличия примесей воспалительных компонентов, крови и т. д. [2]. Процент ложноотрицательных

ответов составляет от 5 до 55 %, в связи с этим Пап-тест не может рассматриваться как идеальный скрининговый метод и требует либо своего усовершенствования, либо дополнения другими диагностическими процедурами [3; 4; 11].

В настоящее время в Украине организация и реализация программ по профилактике и лечению РШМ — проблема государственного масштаба. В 2005–2010 гг. на территории Украины действовала программа «Скрининг патологии шейки матки», которая была направлена на улучшение состояния репродуктивного здоровья женского населения, качества оказания медицинской помощи женщинам, снижения уровня заболеваемости и смертности от РШМ, повышения длительности жизни женского населения и исполнения Государственной программы «Онкология» на 2002–2006 гг.

Европейские стандарты и протоколы ведения пациенток с предопухоловой патологией шейки матки определяют ступенчатый и селективный алгоритм диагностики, ведущими в котором являются Пап-исследование и тест на ВПЧ: цитологическое исследование и/или кольпоскопия, и/или тестирование на ВПЧ, и/или диагностическая эксцизия с морфологической верификацией тяжести патологического процесса. Здравоохранение разных стран мира разработало и внедрило в клиническую работу свои протоколы для обозначения патологических состояний шейки матки, диагностики и лечения с учетом показателей заболеваемости, экономической выгоды и технических возможностей. Так, в Европе и Америке активно используется цитологическая Бетесдовская система (2001). В нашей стране предпочтение отдается цитологической классификации по Папаниколау, а также обозначению предопухолевых изменений согласно классифи-



кации ВОЗ — легкая, умеренная, тяжелая дисплазии и классификации Ричарда (1968 г.) — ЦИН различной степени тяжести — ЦИН I, ЦИН II, ЦИН III.

Одним из интересных направлений, обсуждаемым во всем мире является определение места ВПЧ-теста в скрининге предопухоловой патологии и РШМ [3–5; 7; 11; 13]. Выявление ДНК ВПЧ как начального скринингового теста эффективно и воспроизводимо. Обладает высокой чувствительностью для поражений высокой степени злокачественности (H SIL — 80–100 %), но низкой специфичностью. Его прогностическая ценность возрастает после 35 лет, когда вирус находится в состоянии интеграции, обеспечивая тем самым себе персистентное состояние, что является абсолютным предвестником малигнизации эпителия шейки матки. Однако качественное определение ВПЧ имеет высокую стоимость, что не позволяет его использовать в рутинной работе.

С одной стороны, одновременное проведение ВПЧ-теста и ПАП-теста обладают максимальной отрицательной прогностической ценностью в отношении выявления предопухоловых изменений и представляет собой основу для определения безопасного интервала между обследованиями, а, следовательно, оказывает максимальное влияние на экономическую эффективность программы скрининга. С другой стороны, положительная прогностическая ценность отдаленного результата также оказывает влияние на стоимость скрининговой программы за счет увеличения количества необоснованных диагностических процедур. Во многих странах мира проводятся многоцентровые исследования, направленные на сравнительный анализ эффективности использования ПАП-теста и

ВПЧ-теста как по отдельности, так и вместе или в сочетании с расширенной кольпоскопией для скрининга заболеваний шейки матки.

Сегодня в мире созданы и внедрены принципиально новые автоцитологические системы для изучения и приготовления цитопрепаратов, метод так называемой жидкостной цитологии (ЖЦ): AutoCytePrep (CytoRich), Cytoscreen, LABONORD Easy Prep, Thin Prep. Важной технологической особенностью метода ЖЦ, улучшающей качество исследования, является то, что исследуемый материал помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без разрушения и потери клеток. При этом весь клеточный материал сохраняет без изменения свои морфологические и иммуноцитохимические свойства, формируется однородное и равномерное распределение клеточного субстрата по стеклу.

Использование технологии ЖЦ позволяет снизить частоту ложных результатов исследования благодаря комбинированному использованию стабилизирующего раствора и специального инструмента для взятия материала щеточки Cytoprep. Быстрое консервирование материала позволяет предотвратить бактериальное засорение образца, повреждение клеток вследствие их высыхания, сохраняет образец в оптимальных условиях для дальнейшей его транспортировки в лабораторию для исследования. Полученные препараты можно также успешно использовать для проведения молекулярно-биологических исследований — определение высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Проблемными сторонами ЖК является высокая стоимость оборудования и себестоимость исследования в сравнении с традиционной цитологией, высокая

стоимость и длительность обучения персонала по обслуживанию оборудования и работы на данном оборудовании, методика считается эффективной и полноценной лишь спустя 5 лет после ее внедрения в практическую медицину [3; 11; 12].

Следует отметить, что результаты цитоморфологического исследования, данные кольпоскопии, а также морфологического исследования позволяют выявить уже измененный эпителий шейки матки, в связи с чем требуется поиск прогностических маркеров, которые позволяют спрогнозировать вероятность малигнизации цервикального эпителия еще до клеточных изменений [3–5; 11]. Мониторинг молекулярных маркеров, которые обнаруживаются задолго до клинических признаков, позволяет вовремя провести более тщательную диагностику и превентивную терапию, а также выявить группу риска по развитию предраковых заболеваний и РШМ. Сегодня большое внимание уделяется эпигенетическим нарушениям, т. е. изменениям, связанным с инактивацией генов-супрессоров опухолевого роста. При изучении статуса метилирования промоторов генов можно облегчить раннюю диагностику рака, предсказать динамику развития заболевания и дать прогноз относительно лечения, поскольку процессы гиперметилирования генов, вовлеченных в канцерогенез, происходят на ранних стадиях и могут стать молекулярными маркерами ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза патологических процессов шейки матки [3; 10–12].

Таким образом, активное изучение эпигенетического профиля в цервикальных образцах позволит не только спрогнозировать риск формирования рака шейки в каждом клиническом случае индивиду-



ально, но и обеспечит возможность формирования групп риска среди женщин, у которых с большой вероятностью может возникнуть РШМ. Кроме того, ранние биомаркеры опухолевой трансформации могут служить толчком к своевременному и адекватно выбранному лечению. С внедрением новых опухоль-специфичных маркеров должны быть пересмотрены диагностические составляющие скрининговых программ по раннему выявлению заболеваний шейки матки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : ООО «Изд-во «Фолиант»», 2002. – С. 195–304.
2. Воробьева Л. И. Рак шейки матки: пути усовершенствования диагностики и лечения / Л. И. Воробьева // Здоров'я України. – 2009. – № 1/1. – С. 15.
3. Евтина Е. П. Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при доброкачественных и предраковых процессах шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Евтина Ирина Павловна. – М., 2011. – 125 с.
4. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. – М. : Дмитрийд график групп, 2004. – 184 с.
5. Костевич А. П. Результаты ВПЧ-диагностики и экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа при доброкачественных и предраковых заболеваниях шейки матки / А. П. Костевич, А. В. Косенко // Онкологический журнал. – 2010. – № 4 (1). – С. 33–36.
6. Комплексное органосберегающее лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий и начального рака шейки матки у молодых пациенток : метод. рекомендации

/ сост. : Л. И. Воробьева, Н. Ф. Лигирда [и др.]. – К., 2004. – 21 с.

7. Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии : клиническая лекция / В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 30–36.

8. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676. – Режим доступу до наказу : <http://moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3792>

9. Рак в Україні, 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох [та ін.] // Бюл. Нац. Канцер-реєстру України. – 2009. – № 10. – Режим доступу : <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida7/index.htm>

10. Роговская С. И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака : в помощь практикующему врачу / С. И. Роговская // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 13–17.

11. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанын, В. И. Киселев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 58–62.

12. Стерн П. Л. Вакцины для профилактики рака шейки матки / П. Л. Стерн, Г. С. Китченер. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 190 с.

#### REFERENCES

1. Bokhman Ya.V. Guidance on oncogynecology St. Petersburg, "Foliant" LTD., 2002; p. 195-304.
2. Vorobyeva L.I. Cervical cancer: ways of improvement of diagnostics and medical treatment. *Zdorov'ya Ukrainy* 2009; 1 (1): 15.
3. Yevtina I.P. Clinical value of methylation of genes-suppressors of tumour growth with benign and pre-cancer processes of the cervix: dis. cand. of

med. scienc: 14.01.01. Moscow 2011. 125 p.

4. Kiselyov V.I. Human papilloma viruses in development of cervical cancer. Moscow. Dmitraid graphic group, 2004. 184 p.

5. Kostevich A. P, Kosenko A.V. Results of HPV-diagnostics and oncoenzymes E6/E7 HPV 16 type expression at benign and pre-cancer diseases of the cervix. *Onkologicheskii zhurnal* 2010; 4 (1): 33-36.

6. Vorobyova L.I., Ligirda N.F. et al. Complex organ-saving medical treatment of cervical intraepithelial neoplasies and initial cervical cancer in young patients : method. recommendations, 2004. 21 p.

7. Prilepskaya V.N. Cervical cancer prevention: methods of early diagnostics and new screening technologies: clinical lecture. *Ginekologiya* 2007; 9 (1): 30-36.

8. Pro zatverdzenyia klinichnykh protokoliv z akusherskoi ta ginekologichnoi dopomogi [Electronic resource]: order MH Ukraine 31.12.2004 N 676. Access mode: <http://moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3792>

9. Fedorenko Z.P., Gulak L.O., Gorokh Ye. L. et al. Cancer in Ukraine, 2007-2008. Morbidity, mortality, data of oncologic service activity. Cancer National Institute. Electronic resource. *Byul. Nat. Cancer register of Ukraine* N 10. Access mode: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida7/index.htm>

10. Rogovskaya S.I. Vaccines against human papilloma virus: new possibilities of cervical cancer prevention: for assistance of practicing doctor. *Ginekologiya* 2007; 9 (1): 13-17.

11. Sidorova I.S, Unanyan A.L., Kiselyov V.I. et al. Prognosis and prophylaxis of cervical oncotransformation taking into account the tumour growth gene-suppress methylation. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 1: 58-62.

12. Stern P.L, Kitchener G.S. Vaccines for cervical cancer prophylaxis. Moscow: "MEDpress-inform", 2011, 190 p.

Поступила 4.04.2014





УДК 544.77:616-002-008.953.092

Г. А. Долинський<sup>1</sup>, О. М. Лавриненко<sup>2</sup>, В. В. Носов<sup>3</sup>

## ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ НАНОКОМПОЗИТУ FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

<sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології  
ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

<sup>2</sup> Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України, Київ, Україна

<sup>3</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 544.77:616-002-008.953.092

Г. А. Долинский<sup>1</sup>, Е. Н. Лавриненко<sup>2</sup>, В. В. Носов<sup>3</sup>

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКОМПОЗИТА FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

<sup>1</sup> *Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина*

<sup>2</sup> *Институт биocolloidной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев, Украина*

<sup>3</sup> *Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Изучено влияние наночастиц композита core & shell с магнетитовым ядром и оболочкой из восстановленного серебра на развитие экспериментального перитонита у мышей. Выявленные изменения динамики рекрутирования в брюшную полость мононуклеарных фагоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов, а также их хемилюминесценции при респираторном взрыве свидетельствуют о противовоспалительном эффекте и положительном действии нанокompозита на состояние фагоцитарного звена местной неспецифической резистентности, что обуславливает целесообразность его использования при лечении инфекционных осложнений у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** частицы оболочечного нанокompозита FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup>, фагоциты, перитонит.

UDC 544.77:616-002-008.953.092

G. A. Dolynskiy, O. M. Lavrynenko, V. V. Nosov

## ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF NANOCOMPOSITE FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

<sup>1</sup> *Institute for Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology named after P. Ye. Kavetsky NAS Ukraine, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> *Institute for Biocolloid Chemistry named after F. D. Ovcharenko NAS Ukraine, Kyiv, Ukraine*

<sup>3</sup> *The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

This study introduces nanoparticles comprising a magnetic core and a silver surface layer, which are recognized as a promising candidate to fight against antibiotic resistant pathogens in patients receiving critical care treatment.

**The objective** of the work presented was to explore the influence of core & shell-type nanoparticles FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> upon a phagocytic component of immune system during experimental peritonitis.

**Materials and methods.** Phagocytic cells from peritoneal lavage fluid of C57Bl mice was examined using Rosein staining, Trypan blue exclusion test, and Chemiluminescent analysis of respiratory burst, 4 and 24 hours after an aseptic injection of zymosan alone or with anticipatory introduction of the nanocomposite.

**Results and discussion.** The injection of zymosan was followed by the increase in both mononuclear phagocytes and polymorphonuclear leukocytes recruitment into peritoneal cavity. The phagocytic cells of peritoneal lavage fluid had less viability and were highly activated in comparison with intact animals. The introduction of silver&magnetite nanocomposite had significantly prevented polymorphonuclear leukocytes infiltration though augmenting mononuclear phagocytes content. In later term after the nanodrug using a decrease in the rate of reactive oxygen species production was revealed, while the cells viability became similar to the control probes, probably due to free radical protection.

**Conclusion.** Thus, FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> nanocomposite has apparent antiinflammatory properties and positive impact upon phagocytic component of immune system that enable its anticipated application for nosocomial infections treatment in patients of Resuscitation and Critical Care Units.

**Key words:** shell nanocomposite particles FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup>, phagocytes, peritonitis.



Розвиток інфекційних ускладнень у пацієнтів істотно підвищує летальність, збільшує тривалість і вартість стаціонарного лікування. У відділеннях реанімації та інтенсивної терапії серйозною медико-соціальною, економічною і юридичною проблемою є нозокоміальні інфекції, які розвиваються внаслідок дисбалансу між чинниками агресії мікроорганізмів і чинниками протиінфекційного захисту хворого, причому збудники вирізняються підвищеною резистентністю до антимікробних препаратів, що набувається в процесі лікування [1]. Під впливом інфузійної терапії, форсованого діурезу та екстракорпоральної детоксикації відбувається зміна фармакокінетики препаратів унаслідок дефіциту транспортних білків і порушення системного органного кровообігу, насамперед у вогнищах інфекції. Все це може відігравати вирішальну роль у розвитку резистентності збудників до антибактеріальної терапії, що проводиться.

Виходячи з викладеного, актуальним напрямом стає розробка нових засобів антиінфекційного захисту, котрі спроможні знизити ризик розвитку нозокоміальних інфекцій при лікуванні хворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії. Перспективним уявляється використання з цією метою препаратів наноструктурованого срібла у вигляді оболонкових композитів типу core & shell з магнетитовим ядром, які мають бактерицидну активність широкого спектра, причому резистентність до них не набувається [2]. У наших попередніх дослідженнях продемонстрована здатність нанорозмірних частинок композитів core & shell з магнетитовим ядром і оболонкою із відновленого срібла ( $\text{FeFe}_2\text{O}_4\text{Ag}^0$ ) інгібувати реакцію Фентона внаслідок їх високої антирадикальної активності [3]. Отже, доцільним може бути використання таких нанорозмірних структур для

протидії головним чинникам ушкодження тканин у фазі альтерації запального процесу.

**Мета** даної роботи — вивчення впливу частинок оболонкового нанокompозиту  $\text{FeFe}_2\text{O}_4\text{Ag}^0$  на стан фагоцитарної ланки неспецифічної резистентності при експериментальному перитоніті.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на мишах лінії C57Bl, які були розподілені на 7 груп відповідно до умов експерименту (табл. 1).

Розвиток перитоніту індукували шляхом асептичного внутрішньочеревного введення 10 мкг зимозану в 0,5 мл стерильного фосфатно-сольового буферного розчину. Нанометрові частинки оболонкового композиту (~ 20 нм) формували методом ротаційно-корозійного диспергування в системі обертового залізного (сталевого) електроду за умов змінного контакту його поверхні з дисперсійним середовищем і киснем повітря. Дисперсійним середовищем вибрано водний розчин  $\text{AgNO}_3$  з вихідною концентрацією  $\text{Ag(I)} = 5 \text{ мг/дм}^3$  за значення  $\text{pH} = 6,8$  [4]. Отриманий розчин випарювали до двадцятип'ятикратного зменшення об'єму та доводили до вмісту срібла 25 мкг/мл стерильним фосфатно-сольовим буферним розчином безпосередньо перед застосуванням. Дослідним тваринам вводили по 0,5 мл нанокompозитного препарату внутрішньочеревно, при спостереженні впливу на розвиток індукованого перитоніту — за 1 год до введення зимозану. Перитонеальні змиви робили через 4 та 24 год після введення препаратів, використовуючи 5 мл охолодженого на льодяній бані 2 мМ розчину етилендіамінтетраацетату в фосфатно-сольовому буфері. Від кожної тварини отримували 4 мл перитонеальної лаважної рідини (ПЛР), у гемоцитометричній камері під-

Таблиця 1  
Розподіл мишей лінії C57Bl за групами експерименту, n=33

Група тварин	Термін спостереження	
	Через 4 год	Через 24 год
Інтактні	3	
Нанокompозит	5	5
Зимозан	5	5
Нанокompозит + зимозан	5	5

раховували кількість і життєздатність мононуклеарних фагоцитів (МНФ) та поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) у пробах, забарвлених фуксином і трипановим синім відповідно. По 50 тис. клітин у розчині Хенкса приміщували в лунки 96-лункового планшету Nunc® з прозорим дном, після 10 хв преінкубації при 37°C додавали люцигенін (Molecular Probes, USA) до концентрації 100 мкМ. Хемілюмінесценцію, що розвивалася внаслідок генерації супероксидного аніонрадикала ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) під час респіраторного вибуху фагоцитів, реєстрували в кінетичному режимі впродовж 60 хв на комбінованому ридері Synergy HT (BioTek, USA). Відносний рівень продукції  $\text{O}_2^{\cdot-}$  обчислювали за формулою:

$$R_{[\text{O}_2^{\cdot-}]} = (Y_t - Y_0) / t, \quad (1)$$

де  $Y_0$  і  $Y_t$  — відповідно початкове і кінцеве значення кривої хемілюмінесценції,  $t$  — термін спостереження.

Результати обробляли за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel 2003 методами параметричної статистики, використовуючи середні величини від трьох паралельних вимірювань на кожну пробу.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У перитонеальних змивах інтактних мишей переважали мононуклеарні та поліморфно-



ядерні фагоцити —  $(4,34 \pm 0,63) \cdot 10^5$  і  $(1,67 \pm 0,11) \cdot 10^5$  відповідно, серед яких  $(90,2 \pm 2,8) \%$  були життєздатними.

Після внутрішньочеревно-го введення нанокompозиту  $\text{FeFe}_2\text{O}_4\&\text{Ag}^0$  вміст фагоцитів у ПЛР достовірно не змінювався ні через 4 год, ні через 24 год, хоча спостерігалася деяка тенденція до його підвищення (МНФ — на 12,2 %, ПМЯЛ — на 14,3 %;  $p > 0,05$ ) у ранній період спостереження (рис. 1, а). Співвідношення МНФ/ПМЯЛ і життєздатність фагоцитарних клітин також залишалися на рівні відповідних показників у інтактних мишей —  $(2,60 \pm 0,17)$  і  $(89,3 \pm 1,9) \%$  через 4 год та  $(2,82 \pm 0,17)$  і  $(87,7 \pm 2,8) \%$  через 24 год.

Введення в черевну порожнину тварин зимозану супроводжувалося збільшенням рекрутування фагоцитів обох типів, причому через 4 год їх кількість в ПЛР сягала  $(2,46 \pm 0,17) \cdot 10^6$  при співвідношенні МНФ/ПМЯЛ =  $0,38 \pm 0,04$ , а через 24 год становила  $(1,73 \pm 0,18) \cdot 10^6$  при співвідношенні МНФ/ПМЯЛ =  $1,48 \pm 0,35$  (рис. 1, б). Отже, динаміка виходу в черевну порожнину фагоцитуєючих клітин у цілому відповідає описаній для моделі індукованого зимозаном перитоніту [5]. Слід зазначити, що через 4 год розвитку зимозан-індукованого перитоніту достовірно зросла кількість забарвлених трипановим синім клітин (отже, життєздатність знизилася: МНФ — до  $(81,8 \pm 2,5) \%$ , ПМЯЛ — до  $(76,8 \pm 3,7) \%$ ;  $p < 0,05$ ), але через 24 год ці показники вже виявляли тенденцію повернення до норми: МНФ —  $(85,8 \pm 2,4) \%$ , ПМЯЛ —  $(82,8 \pm 2,3) \%$ ;  $p > 0,05$ ).

Інша картина спостерігалася при розвитку зимозан-індукованого перитоніту на тлі дії нанокompозиту (рис. 1, в). У перші 4 год значно меншим був загальний вихід фагоцитів у перитонеальну порожнину —  $(1,56 \pm 0,17) \cdot 10^6$  порівняно з  $(2,46 \pm 0,17) \cdot 10^6$  при введенні

Кількість клітин,  $\times 10^6$

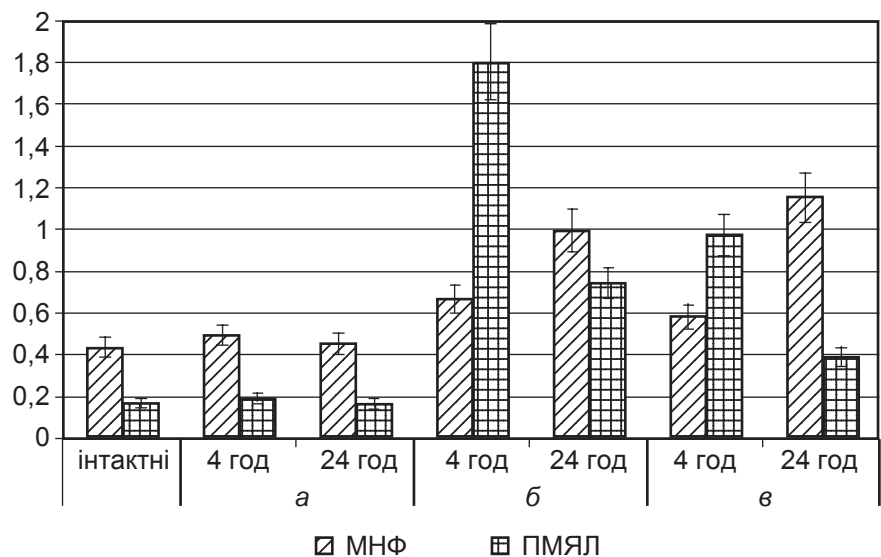


Рис. 1. Динаміка вмісту мононуклеарних і поліморфноядерних фагоцитів у перитонеальній лаважній рідині мишей (загальна кількість клітин) за різних умов експерименту: а — через 4 і 24 год після введення нанокompозиту  $\text{FeFe}_2\text{O}_4\&\text{Ag}^0$ ; б — через 4 і 24 год після введення зимозану; в — через 4 і 24 год після введення зимозану на тлі попереднього (за 1 год) введення нанокompозиту  $\text{FeFe}_2\text{O}_4\&\text{Ag}$

одного зимозану ( $P < 0,05$ ), а співвідношення МНФ/ПМЯЛ змінювалося лише до  $0,64 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ), тобто зниження вмісту фагоцитів в ПЛР під впливом  $\text{FeFe}_2\text{O}_4\&\text{Ag}^0$  відбувалося переважно за рахунок ПМЯЛ. Ще більш вираженою відмінністю ставала через 24 год: кількість ПМЯЛ стала майже вдвічі меншою, ніж при зимозан-індукованому перитоніті, а вміст МНФ, навпаки, виявляв тенденцію до зростання. Відсутність достовірних змін у тесті на виключення трипанового синього (через 4 год: МНФ —  $(86,4 \pm 2,4) \%$ , ПМЯЛ —  $(82,6 \pm 2,8) \%$ ;  $p > 0,05$ ); через 24 год: МНФ —  $(88,8 \pm 2,0) \%$ , ПМЯЛ —  $(85,6 \pm 2,7) \%$ ;  $p > 0,05$ ), напевне, свідчить про меншу вразливість мембран клітин щодо процесів вільнорадикального окиснення при застосуванні нанокompозиту.

Хемілюмінесцентний аналіз виявив характерну динаміку ініційованого доданням люцигеніну респіраторного вибуху фагоцитів як контрольних, так і піддослідних тварин (рис. 2).

У клітинах інтактних мишей спостерігалася поступове спо-

вільне підвищення продукції супероксидного аніон-радикала ( $R_{[O_2^{\cdot-}]}$  =  $0,34 \pm 0,06$ ). У тварин, які отримували тільки  $\text{FeFe}_2\text{O}_4\&\text{Ag}^0$ , при дослідженні через 4 год різниця між початковим (мінімальним) і кінцевим (максимальним) значеннями кривої хемілюмінесценції залишалася в межах статистичної похибки ( $p > 0,05$ ), а через 24 год навіть спостерігалася тенденція до зменшення виходу супероксидного аніон-радикала впродовж 60 хв вимірювання ( $R_{[O_2^{\cdot-}]}$  =  $-0,13$ ).

У мишей із зимозан-індукованим перитонітом клітини ПЛР відзначалися підвищеним рівнем хемілюмінесценції: початкова інтенсивність світіння в пробах, відібраних через 4 год, перевищувала показники інтактних тварин в 1,2 рази ( $p > 0,05$ ), через 24 год — удвічі ( $p < 0,001$ ). Продукція супероксидного аніон-радикала також суттєво зростала, сягаючи  $0,69 \pm 0,07$  ( $p < 0,01$ ) і  $0,74 \pm 0,05$  ( $p < 0,01$ ) через 4 та 24 год відповідно. Очевидно, активовані фагоцити нагромаджували більшу кількість продуктів вільнорадикального метаболізму

Інтенсивність хемілюмінесценції,  
відн. од.

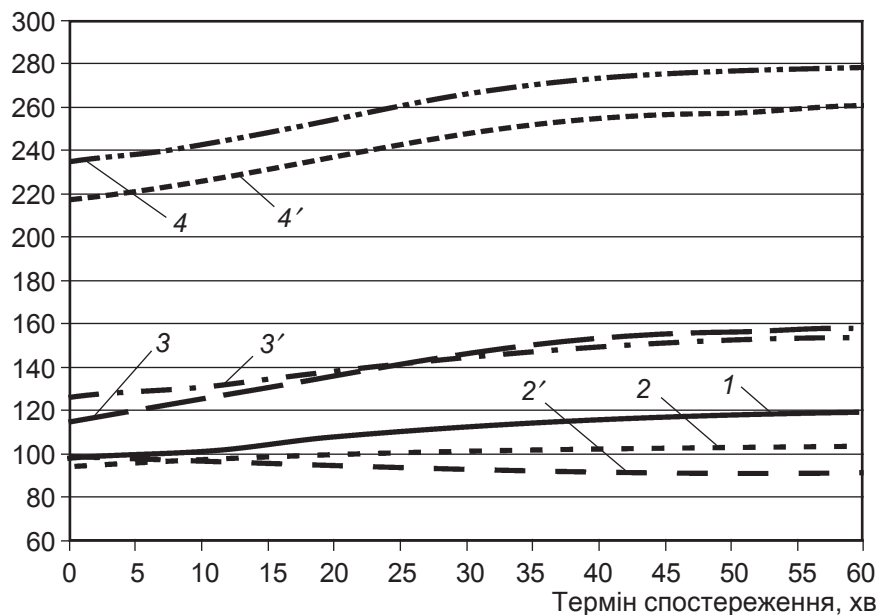


Рис. 2. Інтенсивність хемілюмінесценції клітин перитонеальної лаважної рідини, що віддзеркалює розвиток реакції респіраторного вибуху фагоцитів, за різних умов експерименту: 1 — інтактні; 2, 2' — через 4 і 24 год після введення наноконструкції FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup>; 3, 3' — через 4 і 24 год після введення зимозану; 4, 4' — через 4 і 24 год після введення зимозану на тлі попереднього (за 1 год) введення наноконструкції FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup>

вже за період преінкубації, а потім проявляли підсилену реакцію респіраторного вибуху.

Аналіз кривих хемілюмінесценції клітин ПЛР у тварин, які отримували FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> перед введенням зимозану, вказує на достовірне зменшення продукції активних форм кисню після дії наноконструкції впродовж 4 год ( $R_{[O_2^{\cdot-}]}$  = 0,49 ± ±0,40;  $p < 0,05$ ), а також зниження нагромадження продуктів вільнорадикального метаболізму і менш виражений приріст генерації супероксидного аніонрадикала, що спостерігалися через 24 год ( $R_{[O_2^{\cdot-}]}$  = 0,49 ± ±0,4;  $p < 0,01$ ).

Отримані результати можна інтерпретувати як атенуацію альтеративних проявів запального процесу, обумовлену впливом застосованого препарату наносрібла на метаболізм супероксиду у фагоцитарних клітинах [6; 7]. Зважаючи на притаманну препаратам наносрібла мікробіцидну активність, обмеження інтенсивності рес-

піраторного вибуху не призведе до негативного впливу на стан місцевої неспецифічної резистентності, а навпаки, забезпечить своєчасну термінацію гострого запалення і активацію специфічної імунної відповіді [8].

Водночас зміни в динаміці рекрутування фагоцитів до осередку запалення, пов'язані, напевне, з дією наноконструкції FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> щодо опосередкованих активними формами кисню процесів внутрішньої і міжклітинної сигналізації, сприятимуть нормалізації еферозитозу, що є необхідним для завершення запального процесу і збереження структурного гомеостазу [9].

### Висновки

Таким чином, частинки нанорозмірного композиту FeFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>&Ag<sup>0</sup> мають виражені протизапальні властивості та позитивно впливають на стан фагоцитарної ланки місцевої неспецифічної резистентності, що зумов-

лює доцільність його використання при лікуванні інфекційних ускладнень у пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії, зокрема при розвитку нозокоміальних інфекцій.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Нозокомиальные инфекции в интенсивной терапии / Б. З. Белоцерковский, Т. В. Попов, Д. Н. Проценко, Е. М. Шулутко // Интенсивная терапия : нац. руководство / ред. Б. Р. Гельфанд, А. И. Салтанова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 745–784.

2. Mahmoudi M. Silver-coated engineered magnetic nanoparticles are promising for the success in the fight against antibacterial resistance threat / M. Mahmoudi, V. Serpooshan // ACS Nano. — 2012. — Vol. 6, N 3. — P. 2656–2664.

3. Dolynskiy G. A. The ability of silver-based magnetite nanoparticles to attenuate lipid peroxidation in lecithin-containing model system / G. A. Dolynskiy, O. M. Lavrynenko // Interactions between biogenic and abiogenic components in natural and anthropogenic systems — 2011. — SPb. : VVM Publishing, 2011. — P. 231–235.

4. Lavrynenko O. M. Nanosized iron oxide and hydroxide minerals as products of the phase formation in iron – carbon – water – oxygen systems / O. M. Lavrynenko // Nanostudio. — 2011. — N 4. — P. 5–40.

5. Cash J. L. Zymosan-induced peritonitis as a simple experimental system for the study of inflammation / J. L. Cash, G. E. White, D. R. Greaves // Methods Enzymol. — 2009. — Vol. 461. — P. 379–396.

6. NADPH oxidase: a target for the modulation of the excessive oxidase damage induced by overtraining in rat neutrophils / J. Dong, P. Chen, R. Wang [et al.] // Int. J. Biol. Sci. — 2011. — Vol. 7, N 6. — P. 881–891.

7. El Jamali A. Regulation of phagocyte NADPH oxidase by hydrogen peroxide through a Ca<sup>2+</sup>/c-Abl signaling pathway / A. El Jamali, A. J. Valente, R. A. Clark // Free Radic. Biol. Med. — 2010. — Vol. 48, N 6. — P. 798–810.

8. Hyperinflammation of chronic granulomatous disease is abolished by NOX2 reconstitution in macrophages and dendritic cells / C. Deffert, S. Carnesecchi, H. Yuan [et al.] // J. Pathol. — 2012. — Vol. 228, N 3. — P. 341–350.

9. Lee H.-N. Resolvin D1-mediated NOX2 inactivation rescues macrophages undertaking efferocytosis from oxidative stress-induced apoptosis / H.-N. Lee, Y.-J. Surh // Biochem. Pharmacol. — 2013. — Vol. 86. — P. 759–769.



## REFERENCES

1. Belotserkovskiy B. Z., Popov T. V., Protsenko D.N., Shulutko E.M. Nosokomialnye infektsii v intensivnoy terapii [Nosocomial infections in critical care medicine]. *Intensivnaya terapiya: Nacionalnoe rukovodstvo [Critical Care Medicine: National Manual]*. B.R. Gelfand, A.I. Saltanova, eds. M., GEOTAR-Media, 2012: 745-784.
2. Mahmoudi M., Serpooshan V. Silver-coated engineered magnetic nanoparticles are promising for the success in the fight against antibacterial resistance threat. *ACS Nano* 2012; 6 (3): 2656-2664.
3. Dolynskiy G.A., Lavrynenko O.M. The ability of silver-based magnetite nanoparticles to attenuate lipid peroxidation in lecithin-containing model system. *Interactions between biogenic and abiogenic components in natural and anthropogenic systems – 2011*. SPb, VVM Publishing, 2011: 231-235.
4. Lavrynenko O.M. Nanosized iron oxide and hydroxide minerals as products of the phase formation in iron — carbon — water — oxygen systems. *Nanostudio* 2011; 4: 5-40.
5. Cash J.L., White G.E., Greaves D.R. Zymosan-induced peritonitis as a simple experimental system for the study of inflammation. *Methods Enzymol.* 2009; 461: 379-396.
6. Dong J., Chen P., Wang R., Yu D., Zhang Y., Xiao W. NADPH oxidase: a target for the modulation of the excessive oxidase damage induced by overtraining in rat neutrophils. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7 (6): 881-891.
7. El Jamali A., Valente A.J., Clark R.A. Regulation of phagocyte NADPH oxidase by hydrogen peroxide through a  $Ca^{2+}/c-Abl$  signaling pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48 (6): 798-810.
8. Deffert C., Carnesecchi S., Yuan H., Rougemont A.-L., Kelkka T., Holmdahl R., Krause K.H., Schäppi M. G. Hyperinflammation of chronic granulomatous disease is abolished by NOX2 reconstitution in macrophages and dendritic cells. *J. Pathol.* 2012; 228 (3): 341-350.
9. Lee H.-N., Surh Y.-J. Resolvin D1-mediated NOX2 inactivation rescues macrophages undertaking efferocytosis from oxidative stress-induced apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 86: 759-769.

Надійшла 21.01.2014

УДК 579.861.2:579.234:577.114.5

В. В. Мінухін, О. В. Кочнева, Т. М. Замазій, П. В. Оветчин, В. В. Титаренко

## ВСТАНОВЛЕННЯ ВМІСТУ ТЕЙХОЄВИХ КИСЛОТ У КЛІТИНАХ КЛІНІЧНИХ І РЕФЕРЕНТНИХ ШТАМІВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 579.861.2:579.234:577.114.5

В. В. Минухин, Е. В. Кочнева, Т. М. Замазий, П. В. Оветчин, В. В. Титаренко  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТЕЙХОЕВЫХ КИСЛОТ В КЛЕТКАХ КЛИНИЧЕСКИХ И РЕФЕРЕНТНЫХ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Известно, что тейхоевые кислоты являются фактором патогенности и вирулентности. Они участвуют в связывании бактерий *Staphylococcus aureus* с эпителиальными клетками слизистых оболочек.

Целью исследования было определение содержания тейхоевых кислот в клетках клинических и референтных штаммов *S. aureus*, а также изучение их взаимосвязи с адгезивными свойствами.

Экстракцию тейхоевых кислот клеток *S. aureus* проводили добавлением к смывам агаровых культур 10 % трихлоруксусной кислоты, далее осаждали холодным этанолом, отмывали ацетоном, этанолом и эфиром в эксикаторе. Содержание тейхоевых кислот определяли по оптической плотности на СФ-46 при длине волны 254 нм.

При выделении тейхоевых кислот из клеток клинических и референтных штаммов *S. aureus* установлено, что уровень их содержания отличается.

У клинических штаммов показатели были выше и составили  $(0,373 \pm 0,016)$  ед. оптической плотности, чем у референтных —  $(0,147 \pm 0,014)$  ед. оптической плотности. Вероятно, это связано с высокой степенью агрессивности клинических штаммов и влияет на активацию комплемента, что в свою очередь приводит к системной реакции, следствием которой является снижение фагоцитарной активности. В ходе исследования установлено прямую коррелятивную зависимость между содержанием тейхоевых кислот с показателями адгезивности ( $r=0,643$ ), что может влиять на способность микроорганизмов к формированию биопленок.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*, тейхоевые кислоты, адгезия.

UDC 579.861.2:579.234:577.114.5

V. V. Minukhin, O. V. Kochneva, T. M. Zamaziy, P. V. Ovetchin, V. V. Tytarenko  
ESTABLISHING CONTENTS OF TEICHOIC ACIDS IN THE CELLS OF CLINICAL AND REFERENCIAL STRAINS *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The study of the cell walls of pathogenic microorganisms led to the understanding of important phenomena such as adhesion, virulence, formation of biofilms on implanted materials. Teichoic acid, with other components of the cell walls, is responsible for the sensitivity of bacteria to antibiotics and their number of immunotherapy properties. Some anionic polymers of cell walls of bacteria are in-





involved in the processes of intercellular adhesion. These processes are based on ionic interactions of proteins of adhesin cells with specific receptors on the other cells. Teichoic acid can be such receptors. According to the literature data, teichoic acid of *Staphylococcus aureus* are involved in the binding of bacteria with mucosal epithelial cells. Thus, the degree of esterification of teichoic acid is related to adhesion and virulence properties of bacteria and their ability to interact with a variety of positively charged molecules, polymers and more.

The research **objective** is to determine the content of teichoic acids in the cells of clinical and reference strains *S. aureus* and to examine their interaction with the adhesive properties.

The work involved 55 clinical strains isolated from patients with different pyoinflammatory infection and 4 reference strains (ATCC 25923) as a control group. Obtaining pure culture is performed by conventional methods.

Extraction of teichoic acids from *S. aureus* cells was performed by adding it to the washings agar cultures of 10% concentration trichloroacetic acid, then precipitated with cold ethanol, washed with cold acetone, ethanol and ether in a desiccator. Teichoic acid content was determined by optical density, by the SP-46, having an elongation wave of 254 nm.

**Results.** In determining the content of teichoic acids in the cells of clinical and reference strains of *S. aureus*, it was found that their levels are different. Clinical strain rates were higher and amounted to  $(0.373 \pm 0.016)$  units of optical density than reference strains which amounted to  $(0.147 \pm 0.014)$  units of optical density. This is probably due to the higher degree of aggressiveness of the clinical strains and influences on the activation of complement, which in its turn leads to a systemic reaction that results in a decrease in phagocytic activity. The study revealed a direct correlative relationship between the content of teichoic acids and adhesive properties performance ( $r=0,643$ ), which may affect the ability of microorganisms to form biofilms.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, teichoic acid, adhesion.

Стафілококові інфекції зазвичай розвиваються в результаті поєднання таких факторів, як вірулентність, патогенність бактерій та зниження захисних сил організму. Під патогенністю бактерій розуміють здатність викликати захворювання. Це видова полідетермінантна ознака збудника, що позначає його потенційну можливість викликати інфекційний процес. За даними літератури встановлено, що тейхоєві кислоти *S. aureus* беруть участь у зв'язуванні бактерій з епітеліальними клітинами слизових оболонок, що визначає їх адгезивні властивості.

Тейхоєві кислоти (ТК) становлять значну частину клітинної стінки грам-позитивних бактерій, а їх кількість може досягати 60 % від її маси [1]. Вони ковалентно зв'язані з пептидогліканами, є невід'ємною частиною клітинної стінки і, таким чином, знаходяться в тісному зв'язку з усіма процесами, що відбуваються за її участі. До них належать: ріст і поділ клітин, зв'язування і резервування катіонів, необхідних для функціонування мембранних ферментів, процеси міжклітинного розпізнавання, рецепція фагів, патогенність. Тейхоєві кислоти та інші аніонні з'єднання клітинної стінки роб-

лять істотний внесок у формування структури поліелектролітного гелю і визначають її механічні властивості [1; 3].

Вивчення клітинних стінок патогенних мікроорганізмів допомогло зрозуміти такі важливі явища, як адгезія, вірулентність, утворення біоплівки на імплантованих матеріалах [5; 6]. Поряд з іншими компонентами клітинних стінок ТК відповідають за чутливість бактерій до низки антибіотиків та їх імуномодуляторні властивості [4]. Деякі аніонні полімери клітинних стінок бактерій беруть участь у процесах міжклітинної адгезії. Ці процеси ґрунтуються на іонній взаємодії білків адгезинів однієї клітини зі специфічними рецепторами іншої. Такими рецепторами можуть бути ТК [7].

За даними літератури встановлено, що ТК *Staphylococcus aureus* беруть участь у зв'язуванні бактерій з епітеліальними клітинами слизових оболонок [9]. Вони запускають комплементарний каскад по альтернативному шляху, активують систему згортання та калікреїн-кінінову систему. Золотистий стафілокок є частою причиною інфекцій, пов'язаних з колонізацією імплантованих біоматеріалів. Молекулярну основу первинної адгезії бак-

терій до штучних поверхонь до кінця не з'ясовано. Однак відомо, що ключова роль на першому етапі формування біоплівки належить ТК. На процеси взаємодії між ТК і біоматеріалами впливають іонні сили і сили Ван-дер-Ваальса, які можуть бути як притягуючими, так і відштовхуючими [8].

Визначальну роль у коагрегації катіонів, зв'язуванні автолізину, а також у патогенних і адгезивних властивостях бактеріальної клітини відіграє негативний заряд ТК, зумовлений наявністю фосфатних груп. Водночас роль окремих структурних елементів цих полімерів поки вивчена недостатньо, хоча і встановлено, що вони впливають на функціональну активність і деякі біологічні властивості ТК [10].

Таким чином, зі ступенем етерифікації ТК пов'язані адгезивні та вірулентні властивості бактерій, їх здатність взаємодіяти з різними позитивно зарядженими молекулами, полімерами тощо. Тому одним з етапів дослідження було визначення взаємозв'язку між адгезивними властивостями та вмістом ТК клітинної стінки *S. aureus*.

**Мета** дослідження — визначити вміст тейхоєвих кислот у клітинах клінічних і рефе-



рентних штамів *S. aureus* та вивчити їх взаємозв'язок із адгезивними властивостями.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 55 клінічних штамів, виділених від хворих на різні гнійно-запальні інфекції, та 4 референтних штами (ATCC 25923) як контрольна група. Для більш інформативного дослідження штами було розподілено на групи: 1-ша — штами, виділені з гнійного видільного ран при гострих запальних процесах (абсцес, гангрена, гострий гнійний періостит, флегмона, гострий апендицит, гострий гідраденіт, гострий мастит); 2-га — штами, виділені з гнійного видільного ран при затяжних запальних процесах (фурункульоз, карбункул, інфікована рана, панарицій, атерома, гематома, рожисте запалення, бартолініт); 3-тя — штами, виділені зі слизу зів та носа при обстеженні на носійство; 4-та — контрольна група, референтні штами ATCC 25923.

Виділення чистої культури проводили загальноприйнятими методами [2].

Екстракцію ТК клітин *S. aureus* проводили додаванням до змивів агарових культур 10 % трихлороцтової кислоти, далі осаджували холодним етанолом, відмивали холодним ацетоном, етанолом і ефіром в ексикаторі. Вміст ТК визначали за оптичною щільністю на СФ-46 при довжині хвилі  $\lambda = 254$  нм [7].

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що показники вмісту ТК *S. aureus* у клінічних та референтних штамів достовірно відрізнялися ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Показники середньої оптичної щільності (ОЩ) для 1-ї групи становили —  $(0,542 \pm 0,016)$  од. ОЩ, для 4-ї групи —  $(0,147 \pm 0,014)$  од. ОЩ, що мало статистичну різницю. Показники 2-ї та 3-ї груп були меншими

### Середні показники вмісту тейхоевих кислот клітин *S. aureus*

Група досліджуваних штамів <i>S. aureus</i>	Вміст тейхоевих кислот, од. ОЩ
1. Гострі запальні процеси (абсцес, гангрена, гострий гнійний періостит та ін.), n=25	$0,542 \pm 0,016^*$
2. Затяжні запальні процеси (фурункульоз, карбункул та ін.), n=25	$0,381 \pm 0,019^*$
3. Обстеження носіїв, n=5	$0,196 \pm 0,013^*$
4. Референтні штами ATCC 25923, n=4	$0,147 \pm 0,014^*$

Примітка. \* — різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) представлено результати досліджень трьох повторів.

порівняно з 1-ю групою, але вищі, ніж у референтних штамів. Значення для цих груп становили —  $(0,381 \pm 0,019)$  та  $(0,196 \pm 0,013)$  од. ОЩ відповідно.

Таким чином, встановлено, що вміст ТК клітин *S. aureus* більш високий у клінічних ізолятів, ніж у референтних штамів, що, можливо, пов'язано зі ступенем їх агресивності та впливає на перебіг інфекційного захворювання.

Враховуючи те, що вміст ТК тісно пов'язаний з адгезивними властивостями *S. Aureus*, у дослідженні було визначено корелятивний зв'язок між цими показниками (рис. 1).

При вивченні зв'язку між показниками адгезивних властивостей та вмістом ТК клітин *S. aureus*, встановлено пряму кореляційну залежність ( $r = 0,643$ ), що, можливо, впливає на здатність мікроорганізмів до формування біоплівок.

### Висновки

Результати проведеного дослідження показали, що вміст тейхоевих кислот клітин *S. aureus* більш високий ( $p < 0,05$ ) у клінічних ізолятів, середня оптична щільність  $(0,373 \pm 0,016)$  од. ОЩ, ніж у референтних —  $(0,147 \pm 0,014)$  од. ОЩ. Ймовірно, це пов'язано із вищим ступенем агресивності клінічних штамів та впливає на активацію компліменту, що, у свою чергу, призводить до сис-

темної реакції, наслідком якої є зниження фагоцитарної активності. Встановлено пряму корелятивну залежність між вмістом тейхоевих кислот із показниками адгезивності ( $r = 0,643$ ), що може впливати на здатність мікроорганізмів до формування біоплівок.

Перспективним напрямом дослідження є визначення здатності до формування біоплівок штамів *S. aureus* та встановлення в них вмісту тейхоевих кислот.

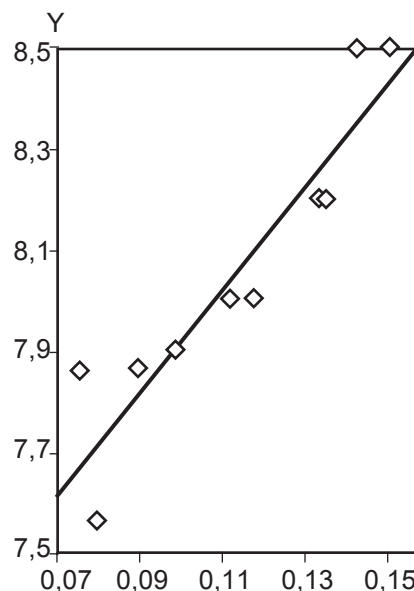


Рис. 1. Аналіз корелятивної залежності між вмістом тейхоевих кислот і адгезивними властивостями штамів *S. aureus* (пряма стійка кореляційна залежність),  $n = 11$ . Коефіцієнт регресії: відхилення  $b = 0,1112$ , зрушення  $a = «+» 3,8$ ; коефіцієнт кореляції:  $r = 0,643$ ,  $t = 10,62$



## ЛІТЕРАТУРА

1. О клеточной стенке Actinomyces rimosus ЛСТ-18 / Н. Ф. Дмитриева, Н. Б. Наумова, Г. М. Стрешинская, Л. И. Панина // Биоорганическая химия. – 1976. – Т. 2, № 6. – С. 815–825.

2. Лабинская А. С. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская, Л. П. Блинова, А. С. Ещина. – М.: Медицина, 2005. – 509 с.

3. Потехина Н. В. Тейхоевые кислоты актиномицетов и других грамположительных бактерий / Н. В. Потехина // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 225–278.

4. Archibald A. R. Bacterial cell wall structure and the ionic environment / A. R. Archibald, R. Whittenbury, G. W. Gould. – Bath: University Press, 1988. – P. 159–173.

5. Archibald A. R. Cell wall structure, synthesis, and turnover / A. R. Archibald, A. L. Sonenshein, J. A. Hoch; American Society for Microbiology. – Washington D. C., 1993. – P. 381–410.

6. Archibald A. R. The structure, biosynthesis and function of teichoic acid / A. R. Archibald // Adv. Microb. Physiol. – 1974. – Vol. 11. – P. 53–59.

7. Baddiley J. The Occurrence and Location of Teichoic Acids in Lactoba-

cilli / J. Baddiley, A. L. Davison // J. Gen. Microbiol. – 1961. – Vol. 24. – P. 295–299.

8. Cell wall teichoic acids: structural diversity, species specificity in the genus Nocardia, and chemotaxonomic perspective / I. B. Naumova, A. S. Shashkov, E. M. Tul'skaya [et al.] // FEMS Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 269–284.

9. Role of teichoic acid in the binding of Staphylococcus aureus to nasal epithelial cells / R. Aly, H. R. Shinefield, C. Litz, H. I. Maibach // J. Infect. Dis. – 1980. – Vol. 141, N 4. – P. 463–465.

10. Teichoic acids and the structure of bacterial cell wall / A. R. Archibald, J. J. Armstrong, J. Baddiley [et al.] // Nature. – 1961. – Vol. 191. – P. 570–572.

## REFERENCES

1. Dmitrieva N.F., Naumova N.B., Streshinskaya G.M., Panina L.I. About the cellular wall of Actinomyces rimosus LST-18. *Bioorganicheskaya khimiya* 1976; 2 (6): 815-825.

2. Labinskaya A.S., Blinova L.P., Eshina A.S. Private medical microbiology with the technique of microbiological researches. Moscow, Medicine, 2005, 509 p.

3. Potekhina N.V. Teichoic acids of actinomycetes and other gram-positive bacteria. *Uspekhi biologicheskoi khimii* 2006; 46: 225-278.

4. Archibald A.R., Whittenbury R., Gould G.W. Bacterial cell wall structure and the ionic environment. *Bath: University Press* 1988: 159-173.

5. Archibald A.R., Sonenshein A.L., Hoch J.A. Cell wall structure, synthesis, and turnover American Society for Microbiology, Washington D.C. 1993, p. 381-410.

6. Archibald A.R. The structure, biosynthesis and function of teichoic acid. *Adv. Microb. Physiol* 1974; 11: 53-59.

7. Baddiley J., Davison A.L. The Occurrence and Location of Teichoic Acids in Lactobacilli. *J. gen. Microbiol* 1961; 24: 295-299.

8. Naumova I.B., Shashkov A.S., Tul'skaya E.M. et al. Cell wall teichoic acids: structural diversity, species specificity in the genus Nocardia, and chemotaxonomic perspective. *FEMS Microbiol. Rev* 2001; 25 (3): 269-284.

9. Aly R., Shinefield H.R., Litz C., Maibach H.I. Role of teichoic acid in the binding of Staphylococcus aureus to nasal epithelial cells. *J. Infect. Dis* 1980; 141 (4): 463-465.

10. Archibald A.R., Armstrong J.J., Baddiley J. et al. Teichoic acids and the structure of bacterial cell wall *Nature* 1961; 191: 570-572.

Надійшла 27.01.2014

УДК 616.13.002.2-004.6:616-08.8

I. В. Сімонова

## ДИНАМІКА ЗМІН ПАМ'ЯТІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна

УДК 616.13.002.2-004.6:616-08.8

И. В. Симонова

### ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПАМЯТИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина

Исследовано влияние неионного детергента тритона WR-1339 на научение и память у крыс обоих полов. Установлено, что детергент тритон WR-1339 при моделировании «умеренной» (500 мг/кг) и «тяжелой» (750 мг/кг) форм гиперлипидемии ухудшает показатели латентных периодов (ЛП) научения в Т-образном лабиринте (значительно увеличивает их во времени) у крыс обоих полов.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, тритон WR-1339, Т-образный лабиринт, условный рефлекс, латентный период.

UDC 616.13.002.2-004.6:616-08.8

I. V. Simonova

### RAT'S MEMORY CHANGE DYNAMICS AT HYPERLIPIDEMIA

SE "Pharmacology and Toxicology Institute NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine

Dislipidemia with the considerable rise of different fractions in blood is one of main pathogenetic links of a lot of severe diseases with the next development of atherosclerosis, diabetes, metabolic syndrome, overweight and obesity.

**The aim** of research was studying memory and features of dynamics of its changes depending on the initial level of indexes of teaching and sexual differences at the terms of modelled hyperlipidemia of different extent.



The influence of non-ionic detergent Triton WR-1339 on studying memory in rats of both sexes was investigated. In modeling "average" (500 mg/kg) and "severe" (750 mg/kg) form of hyperlipidemia the detergent Triton WR-1339 dose-dependently decreases latent period (LP) of learning in the T-shape labyrinth in rats of both sexes.

**Key words:** hyperlipidemia, Triton WR-1339, T-shape labyrinth, conditioned reflex, latent period.

Дисліпідемія зі значним підвищенням різних фракцій у крові, як вважається, є однією з головних патогенетичних ланок багатьох тяжких захворювань з подальшим розвитком атеросклерозу, цукрового діабету, метаболічного синдрому, надмірної маси та ожиріння. Вона призводить до багатьох функціональних порушень, у першу чергу, серцево-судинної та центральної нервової систем організму. Тяжкою ознакою таких порушень з часом стає розвиток атеросклерозу і погіршення мнестичних процесів, які швидко прогресують, а інколи навіть розвиваються в окремі захворювання — хворобу Альцгеймера, Піка тощо [1; 2].

Доведено, що негативний вплив на процеси пам'яті прямо (на міжнейронні зв'язки) й опосередковано (погіршення кровопостачання та енергозабезпечення) пов'язаний зі зростанням у крові рівня ліпопротеїдів, зокрема холестерину та його основних «атерогенних» фракцій — ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів тощо. Дослідженнями останніх років показано, що гіперліпідемія сприяє відкладенню окремих складових ліпідів у стінках артеріальних судин, утворенню на них ліпідних плям, ініціації запальних процесів, а згодом і розвитку атеросклеротичних бляшок (атером). Вони суттєво погіршують кровопостачання органів, у першу чергу мозку та інших високоенергетичних тканин у життєво важливих органах, знижують їх функціональні можливості, а при розташуванні в сонній та хребтових артеріях — призводять до розвитку когнітивних порушень, а також погіршення пам'яті [3–5].

Стан ліпідного спектра крові і розвиток змін у судинах в

умовах гіперліпідемії досліджені досить широко, проте результати впливу гіперліпідемії на власне пам'ять та її окремі складові, а також можливості фармакологічної корекції цих порушень вивчені недостатньо. Схеми лікування таких станів суттєво відрізняються, що свідчить про відсутність знань, на основі яких необхідно розробляти раціональну терапію за допомогою фармакологічних засобів.

**Мета** дослідження — вивчення пам'яті та особливостей динаміки її змін залежно від вихідного рівня показників навчання і статевих відмінностей за умов модельованої гіперліпідемії різного ступеню тяжкості.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведені в умовах хронічного експерименту на 40 білих нелінійних лабораторних щурах обох статей, масою на початку досліду 150–180 г. Тварин залучали у дослід поступово одностатевими групами, сформованими по 20 особин.

На першому етапі протягом 14 днів у щурів виробляли умовний рефлекс (УР) у Т-подібному лабіринті з харчовим підкріпленням, при цьому враховували латентний період (ЛП) у секундах [6; 7].

Через 14 діб після початку тестування і досягнення стабільних показників тварин ділили на три групи. До групи тварин, що добре навчалися (ДН), включали щурів, у яких ЛП не перевищував 60 с. Тварин, у яких ЛП коливався в межах від 61 до 180 с — до погано навчених (ПН). Третя група складалася зі щурів, що не змогли навчитися (НН), тобто ЛП яких перевищував 180 с, і в подальші експерименти їх не залучали.

Для дослідження впливу гіперліпідемії одним із сучасних методів є розвиток дисліпідемії з використанням детергентів, зокрема тритону WR-1339, полксамеру тощо [8; 9].

У наших експериментах після досягнення стабільних показників латентних періодів УР у щурів моделювали стан гіперліпідемії шляхом одноразового внутрішньочеревинного (в/ч) введення тритону WR-1339 (фірма Sigma-Aldrich, USA, серія CAS № 25301-02-4) дозами 500 мг/кг (середня тяжкість гіперліпідемії) та 750 мг/кг (тяжка форма). Через добу після введення детергенту у щурів реєструвалося значне зростання кількості різних фракцій ліпідів крові. У період найвищого рівня ліпопротеїдів через 24 год і наступних 7 днів реєстрували ступінь збереження УР. Контрольні групи тварин спостерігалися аналогічно, але без введення детергенту.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета стандартних програм Statistica 6.0 та непараметричними критеріями Вілкоксона (W), Манна — Уїтні (U). Розраховані показники представлені у вигляді медіани, нижнього та верхнього квартиля (Me [25 %; 75 %]) з рівнем значущості  $p < 0,05$  [10].

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

У інтактних тварин обох груп (ДН і ПН) після 14 днів тренувань узагальнені дані ЛП у Т-подібному лабіринті становили у самок 28,1 [15,4; 63,3] с,  $n=17$  та 35,6 [20,2; 72,5] с,  $n=15$  у самців. Вони засвідчили, що у вихідному стані у самок реєструвалися відносно коротші ЛП (-21 %) порівняно з ЛП у самців, що збігається з результатами інших досліджень впливу



гормонального статусу на показники навчання [7, 13]. За ними естрогени чинять позитивний, а тестостерон — негативний вплив на процеси навчання та пам'ять як у самок, так і у самців.

У наступній серії експериментів досліджувався вплив атерогенного фактора тритону WR-1339 на мнестичні процеси. Для цього були сформовані групи тварин, у яких вихідний стан УР був близьким і становив: у самок 45,3 [26,4; 68,3] с (n=15) та 46,8 [22,4; 82,3] с (n=20) у самців.

Після введення детергенту дозою 500 мг/кг (середня тяжкість гіперліпідемії) на 7-й день в узагальнених групах без поділу тварин за рівнем вихідної навченості були зареєстровані ЛП: у самок — 70,5 [57,1; 78,9] с, n=8 (p<0,05), а у самців — 79,5 [71,4; 95,7] с, n=15 (p<0,05). Отже, за умов гіперліпідемії, спричиненої введенням детергенту, спостерігалось статистичне достовірне погіршення пам'яті в обох групах тварин: у самок на 35,7 %, а у

самців — на 41,1 %. У контрольних групах щурів у аналогічних термінах показники ЛП не змінювалися (рис. 1).

При аналізі результатів впливу гіперліпідемії середнього ступеня тяжкості у ДН-групі у самок ЛП подовжилися з 27,3 [26,2; 33,6] до 68,5 [45,1; 72,3] с, n=5 (p<0,01), а у самців — з 25,6 [17,3; 34,2] до 74,9 [52,4; 82,2] с, n=8 (p<0,01). Отже, у щурів з добрим рівнем навчання відбувалося суттєве подовження ЛП, причому у самців ці порушення були більш вираженими (ЛП подовжився майже втричі: + 292 %; p<0,01), тимчасом як у самок подовження становило менше — тільки в 2,5 рази (+ 250 %; p<0,01).

У щурів з групи ПН не виявлено суттєвих статевих розбіжностей в умовах гіперліпідемії середнього ступеня тяжкості, оскільки рівень змін становив тільки 11 і 5 % у самців і самок відповідно.

Отже, згідно з результатами, отриманими у даній серії досліджень, можна зробити висновок, що у щурів з вихід-

ними високими показниками до навчання середній ступінь тяжкості гіперліпідемії спричинив більший негативний вплив на процеси пам'яті, ніж у тварин, що навчалися погано. За статевими ознаками під дією тритону WR-1339 у групі ДН-тварин спостерігалась тільки тенденція до більш вираженого погіршення мнестичних процесів у самців, ніж у самок.

В умовах гіперліпідемії тяжкого ступеня (тритон WR-1339, 750 мг/кг) латентні періоди в загальній групі достовірно збільшувалися, але по-різному: у самок подовження тривалості ЛП спостерігалось з 27,2 [15,3; 55,1] с до 103,4 [88,2; 106,7] с (n=9), тобто майже в 4 рази (+ 281 %; p<0,01). У самців подовження ЛП реєструвалось з 32,5 [22,8; 41,5] с до 97,3 [73,2; 110,4] с (n=13), тобто також було достовірним, але зростання виявилось більшим тільки утричі (+ 203 %; p<0,001), тобто загалом було меншим, ніж у самок. У контрольних групах показники ЛП достовірно не змінювалися (рис. 2).

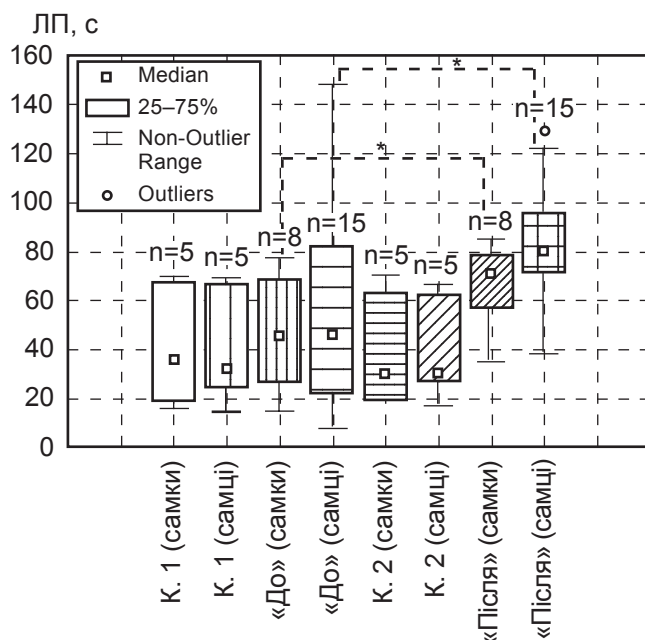


Рис. 1. Латентні періоди умовного рефлексу у щурів у Т-подібному лабіринті під впливом тритону WR-1339 500 мг/кг, в/ч: \* — p<0,05; на рис. 1 і 2: К. 1 — контрольна група на початку експерименту, К. 2 — контрольна група наприкінці експерименту; «До» — група до введення тритону WR-1339; «Після» — група після введення тритону WR-1339; n — кількість тварин у вибірці

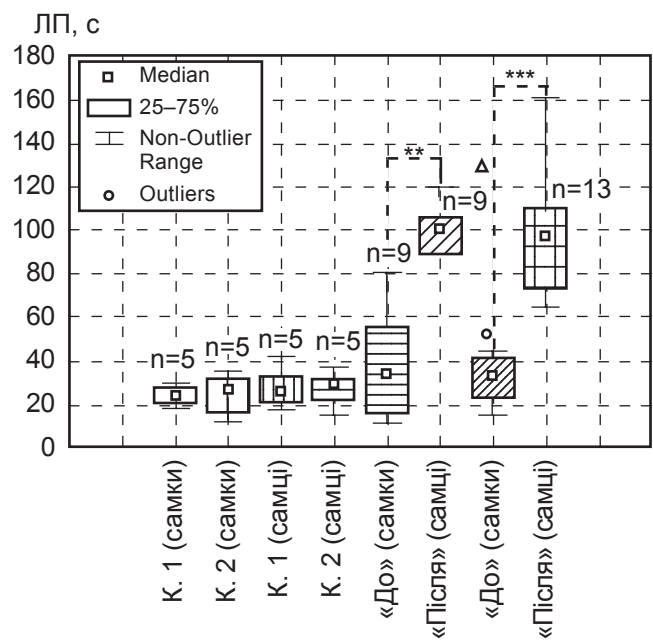


Рис. 2. Латентні періоди харчоздобувної реакції у щурів обох статей у Т-подібному лабіринті при дії тритону WR-1339 (750 мг/кг): \*\* — p<0,01; \*\*\* — p<0,001



Отже, тяжкий ступінь гіперліпідемії в загальних групах тварин викликав значне погіршення виконання УР у щурів обох статей, однак подовження ЛП відносно вихідного рівня (до введення детергенту) у самок було більшим, ніж у самців.

При аналізі результатів впливу гіперліпідемії тяжкого ступеня на мнестичні процеси у тварин залежно від навченості виявилися такі зміни: у самок в групі ДН латентні періоди подовжилися з 25,5 [15,3; 32,4] с до 95,3 [82,7; 103,4] с ( $n=6$ ), що становило збільшення часу на реалізацію УР майже у 4 рази (+ 280 %;  $p<0,01$ ). У самців також спостерігалось збільшення тривалості виконання умовної реакції, але воно виявилось дещо меншим, ніж у самок, і реєструвалося з 27,4 [18,1; 37,8] с до 97,4 [73,8; 114,3] с ( $n=9$ ), що становило зростання тільки утричі (+ 250 %;  $p<0,01$ ).

Таким чином, у тварин з високим рівнем навченості тритон WR-1339 дозою 750 мг/кг значно подовжував ЛП виконання виробленого УР як у самок, так і у самців, проте статистичне значущої статеві диференціації при цьому не реєструвалося.

У групі тварин зі слабким рівнем навченості латентні періоди після введення тритону у самок подовжувалися з 77,3 [75,2; 81,7] с ( $n=6$ ) до 106,7 [105,1; 107,5] с (+ 37 %). На самців у групі ПН тяжка гіперліпідемія впливала менш виразно, ніж у самок, і подовження ЛП виконання УР у них зросло з 83,2 [70,1; 111,6] с ( $n=5$ ) до 101,5 [88,4; 115,8] с (+ 21 %), хоча без статистично достовірних відмінностей. Це свідчить, що у групі ПН тварин при тяжкій гіперліпідемії спостерігалось подовження ЛП у щурів обох статей, проте у самок воно було більшим, ніж у самців.

Отже, в умовах тритонної моделі дисліпідемії спостерігається негативний вплив на ко-

гнітивні та мнестичні процеси з певними особливостями регування самців і самок залежно від вихідного стану навченості та тяжкості гіперліпідемії, що обґрунтовує необхідність диференційованого впливу фармакологічних засобів корекції на викликані атеросклеротичною гіперліпідемією порушень пам'яті.

## Висновки

1. За умов тритонної гіперліпідемії (500 мг/кг та 750 мг/кг, в/ч) у щурів обох статей спостерігалось подовження ЛП виробленого УР у Т-подібному лабіринті: при тяжкому ступені гіперліпідемії тривалість часу ЛП на виконання УР значно більша, ніж при середньому ступені тяжкості.

2. При середньому ступені тяжкості гіперліпідемії у тварин з високим вихідним рівнем навчання (ДН) ЛП були тривалішими, ніж у щурів з низькою здатністю до навчання (ПН), причому у самців з групи ДН спостерігалась тенденція до більшого подовження ЛП, ніж у самок, а в групах з поганою навченістю статеві різниці не виявлено.

3. За умов гіперліпідемії тяжкого ступеня подовженість ЛП була значно більшою в групах тварин з високим вихідним рівнем навчання (ДН), ніж у групах з низькою здатністю до навчання (ПН), а у самок в обох групах тенденція до погіршення мнестичних процесів була вищою, ніж у самців.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Мішалов В. Г. Диагностика, патогенез та лікування атеросклерозу судин головного мозку / В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, Л. Ю. Гладка // Ліки України. Кардіоневрологія. – 2009. – № 3 (129). – С. 29–31.
2. Gayathri V. Antihyperlipidemic Potential of Polyphenol and Glycoside Rich Nerium oleander Flower against Triton WR-1339-Induced Hyperlipidemia in Experimental Sprague Dawley Rats / V. Gayathri, S. Ananthi, R. Hannah // Journal of Chemistry. – 2013. – Vol. 2. – P. 32–40.
3. Mechanism for elevation of hepatic cholesterol synthesis and serum

cholesterol levels in Triton WR-1339-induced hyperlipidemia / M. Kuroda, K. Tanzawa, Y. Tsujita, A. Endo // Lipids in Health and Disease. – 2010. – Vol. 9 (88). – P. 1186–1197.

4. Ярош О. К. Сучасні аспекти етіопатогенетичних основ терапії та профілактики атеросклерозу / О. К. Ярош, В. А. Козир, М. В. Солеймані Алігударзі // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 13–29.

5. Короленко Т. А. Изменения фракционного состава липопротеинов сыворотки крови мышей и крыс при липемии, вызванной тритоном WR 1339 / Т. А. Короленко, Ф. В. Тузиков, Е. Д. Васильева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 5. – С. 499–502.

6. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – М.: Медицина, 1991. – С. 45–68.

7. Здатність до навчання та перекисне окиснення ліпідів у мозку щурів з різною схильністю до алкоголізму / О. Бондаренко, Т. Говоруха, О. Коваленко, М. Макарчук // Вісник Київського національного університету ім. Т. Шевченка. – 2010. – № 13. – С. 32–34.

8. Antihyperlipidemic activity of *Ichnocarpus frutescens* in triton WR-1339-induced and high-fat diet animals / M. Saravanan, P. Pandikumar, N. Prakash Babu, S. Ignacimuthu // Pharmaceutical Biology. – 2011. – Vol. 49, N 10. – P. 1074–1081.

9. Вольський Н. Н. Лабораторная модель гиперлипидемии / Н. Н. Вольський, О. М. Перминова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 82–84.

10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2000. – 312 с.

## REFERENCES

1. Mishalov V.G., Chernyak V.A., Gladka L.Yu. Diagnostics, pathogenesis and medical treatment of atherosclerosis of brain vessels. *Liky Ukrainy. Kardionevrologiya* 2009; 3 (129): 29-31.
2. Gayathri V., Ananthi S., Hannah R. Antihyperlipidemic Potential of Polyphenol and Glycoside Rich Nerium oleander Flower against Triton WR-1339-Induced Hyperlipidemia in Experimental Sprague Dawley Rats. *Journal of Chemistry* 2013; 2: 32-40.
3. Kuroda M., Tanzawa K., Tsujita Y., Endo A. Mechanism for elevation of hepatic cholesterol synthesis and serum cholesterol levels in Triton WR-1339-induced hyperlipidemia. *Lipids in Health and Disease* 2010; 9 (88): 1186-1197.



4. Yarosh O.K., Kozyr V.A., Soleymani Aligoudarzi M.V. Modern aspects of etiopatogenetic bases of therapy and prophylaxis of atherosclerosis. *Pharmakologia ta likarska toxikologia* 2011; 1 (20): 13-29.

5. Korolenko T.A., Tuzikov F.V., Vasilyeva Ye.D. Changes of fraction composition of lipoproteins serum of blood of mice and rats at lipemia caused by WR 1339 triton. *Bulletin experimentalnoi biologii i meditsiny* 2010; 149 (5): 499-502.

6. Buresh Ya., Bureshova O., Hyuston D.P. Methods and basic experiments on the study of brain and conduct. Moscow, Medicine, 1991, p. 45-68.

7. Bondarenko O., Govorukha T., Kovalenko O., Makarchuk M. Ability to teaching and lipid peroxidation in the brain of rats with the different propensity to alcoholism. *Visnyk Kievskogo natsionalnogo universiteta im. T. Shevchenka* 2010; 13: 32-34.

8. Saravanan M., Pandikumar P., Prakash Babu N., Ignacimuthu S. Anti-

hyperlipidemic activity of *Ichnocarpus frutescens* in triton WR-1339-induced and high-fat diet animals. *Pharmaceutical Biology* 2011; 49 (10): 1074-1081.

9. Volskiy N.N., Perminova O.M. Laboratory model of hyperlipidemia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2010; 3: 82-84.

10. Rebrova O.Yu. Statistical medical data analysis. Application of STATISTICA package. M., Media Sfera, 2000, 312 p.

Надійшла 5.02.2014

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун<sup>1</sup>, І. Ф. Бєленічев<sup>2</sup>, О. С. Супрун<sup>1</sup>

## ВПЛИВ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ПОКАЗНИКИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ Й ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ В КЛІТИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup> Запорізький медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.21:616:831-005.4

Э. В. Супрун<sup>1</sup>, И. Ф. Беленичев<sup>2</sup>, А. С. Супрун<sup>1</sup>

### ВЛИЯНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА ПОКАЗАТЕЛИ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

<sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

<sup>2</sup> Запорожский медицинский университет, Запорожье, Украина

Изучено влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ-1), 7,5 мг/кг, на показатели тиол-дисульфидной системы (ТДС), окислительной модификации белков (ОМБ) и энергетического метаболизма в условиях моделирования аллоксанового сахарного диабета (АСД) и двухстороннего фотоиндуцированного тромбоза сосудов у крыс. Установлено, что постишемическое поражение ткани головного мозга экспериментальных животных на двух моделях сопровождалось дискордантными смещениями компонентов ТДС (повышение уровней окисленных форм глутатиона и тиолов на фоне резкого снижения их восстановленных форм, а также снижение активности энзимов ТДС — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) и пула макроэргических фосфатов (снижение уровней АТФ и АДФ на фоне выраженного повышения показателей АМФ), а также увеличением в гомогенате мозга маркеров ОМБ — АФГ и КФГ. Обнаружены отличия в динамике изменений исследованных показателей в условиях АСД и фокального инсульта. Доказано, что курсовое введение РАИЛ-1 способствовало стабилизации тиол-дисульфидного равновесия, нормализации активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также показателей энергетического метаболизма и ОМБ в ткани головного мозга крыс с экспериментальным СД и фокальным инсультом.

**Ключевые слова:** интерлейкин-1, IL-1ra, экспериментальный сахарный диабет, экспериментальный фокальный инсульт, тиол-дисульфидная система.

UDC 615.21:616:831-005.4

E. V. Suprun<sup>1</sup>, I. F. Belenichev<sup>2</sup>, O. S. Suprun<sup>1</sup>

### THE INFLUENCE OF THE RECEPTOR ANTAGONIST IL-1 ON INDICES OF THE THIOL-DISULFIDE AND ENERGY METABOLISM IN THE BRAIN CELLS OF RATS UNDER DIABETES AND CEREBRAL ISCHEMIA SIMULATION CONDITIONS

<sup>1</sup> The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> The Zaporizhzhya Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

In cerebrovascular diseases dysfunction of central neuronal system functioning and the degree of pathophysiological and posthypoxic changes depends on activation of processes free radical oxida-



tion and formation of “cytokine cascade” (ratio of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines), that is why prospective chain in complex therapy of postischemic neurological complication in diabetes and stroke can be used cytokine drugs. The influence of the receptor antagonist IL-1 (RAIL-1) (7.5 mg/kg) on the changes of posthypoxic brain tissue (indexes of thiol-disulfide system, oxidative modification of proteins and energy metabolism) under modeling of alloxan diabetes and photoinduced bilateral vascular thrombosis in rats. It has been established that the post-ischemic cerebral tissue damage in experimental animals models accompanied by two discordant displacements components of thiol-disulfide system (increase of levels of oxidized glutathione and thiols by a sharp decrease in their reduced forms as well as reduced enzyme activity of the thiol-disulfide — glutathione peroxidase and glutathione reductase) and a pool of high-energy phosphates (reduced levels of ATP and ADP on the background of marked increase of levels of AMP), as well as an increase in brain homogenate markers of oxidative modification of proteins — AFG and CFG. There determined differences in the dynamics of changes in experimental diabetes and focal stroke. It was proved that the course of administration of RAIL-1 contributed to the stabilization of thiol-disulfide equilibrium normalization activities of glutathione peroxidase and glutathione reductase, as well as indicators energetic metabolism and oxidative modification of proteins in the brain tissue of rats with experimental diabetes and focal stroke.

**Key words:** IL-1, IL-1ra, experimental diabetes, experimental focal stroke, thiol-disulfide system.

Розлади мозкового кровообігу — одна з найбільш актуальних проблем сучасної неврології. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) — патологічні стани, що призводять до порушень кровообігу в мозку. Серед основних причин летальності та стійкої втрати працездатності слід виділити такі ішемічні ЦВЗ, як гостре порушення мозкового кровообігу, або інсульт, і цереброваскулярну хворобу як прояв діабетичних макроангіопатій при цукровому діабеті. Так, захворюваність на інсульт становить 2,5–3,0 випадки на 1000 населення на рік, при цьому близько третини пацієнтів гине в гострому періоді захворювання, а серед тих, що вижили після інсульту, не менше 75 % мають стійку інвалідність [1]. Поширеність цукрового діабету 2 типу (ЦД 2), на частку якого припадає до 95 % усіх випадків ЦД, висока на всіх континентах, у різних вікових і расових популяціях [2]. В Україні за останні 10 років кількість хворих на цукровий діабет зросла більш ніж у 1,5 рази і становить близько 1 млн чоловік [3]. Відносний ризик розвитку інсульту в осіб з ЦД в 1,8–6,0 разу вищий порівняно з особами без ЦД [4].

При ЦД індукований гіперглікемією оксидативний стрес призводить до ендотеліальної дисфункції, активації тромбоцитів і моноцитів, проліферації гладком’язових волокон, у подальшому — до розвитку ді-

бетичних ангіопатій, формування гіпоксії/ішемії та постгіпоксичних ускладнень [5]. Градуальні коливання напруження кисню у середовищі призводять до змін функціонально-метаболічного стану клітин, які характеризуються дестабілізацією системи оксиду азоту (NO), розвитком мітохондріальної дисфункції, енергетичного дефіциту та розвитком біоенергетичної (тканинної) гіпоксії [6]. Доведено, що найбільш важливу біологічну роль відіграють окисно-відновні реакції, під час яких тіолові групи легко окиснюються з утворенням, як правило, дисульфідних угруповань, і знову регенерують при їх відновному розщепленні. На основі цих перетворень виникає зворотна тіол-дисульфідна система (ТДС), яка має велике значення для регуляції окисно-відновної рівноваги в клітинах і тканинах організму. Інтермедіати ТДС характеризуються транспортними властивостями щодо NO, тим самим підвищуючи його біодоступність, крім того частина тіолів — глутатіон, цистенін, метіонін — здатні значно обмежувати цитотоксичність надлишкових рівнів NO та його дериватів, збільшуючи шанс нейрону вижити при ішемії [7].

Зниження надходження молекулярного кисню в нейрони стимулює утворення активних форм кисню (АФК), які ініціюють процеси вільно-радикального окиснення — перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окис-

ної модифікації білка (ОМБ) і активації системи NO — на тлі зниження активності антиоксидантної системи (АОС) [8].

Особливе значення серед механізмів вторинного ушкодження тканини мозку мають реакції локального запалення навколо зони «ядра» інфаркту, а саме різкий підйом рівнів прозапальних медіаторів, які визначають ступінь виразності запальної реакції, умови для негайної або відстроченої загибелі клітин навколо первинного некрозу [9]. При ішемічному інсульті відбувається значне підвищення рівнів прозапальних факторів, що створює умови для гострої загибелі клітин первинного осередку і відстроченої — перифокальної зони [10].

До речовин, що забезпечують в осередку ішемії/гіпоксії як шкідливу дію, так і систему життєздатності клітин, належать цитокіни — трансмітери міжклітинної взаємодії між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин в нормі і при патології [11]. За сучасними уявленнями, характер імунної відповіді та особливості розвитку патофізіологічних змін при ішемічно-гіпоксичних тканинних розладах залежить від переважної активації субпопуляцій Т-лімфоцитів, синтезу ними цитокінів різних типів і формування «цитокінового каскаду», а саме співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів. Експресія прозапального ін-





терлейкіну-1 (IL-1) викликає синтез рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra), який інгібує дію IL-1 шляхом конкурентного зв'язування його специфічних мембранних рецепторів (протизапальний ефект) [12].

Таким чином, при ЦВЗ різного генезу формування функціональних порушень ЦНС і ступінь патофізіологічних постгіпоксичних змін залежать від активації процесів вільнорадикального окиснення та формування «цитокінового каскаду». Отже, ефективною перспективною ланкою комплексної терапії постішемічних неврологічних ускладнень при ЦД 2 і інсульті може стати застосування цитокінових препаратів.

**Мета** дослідження — вивчення впливу рекомбінантного IL-1ra на динаміку постгіпоксичних змін у тканинах головного мозку щурів з експериментальним ЦД і фокальним інсультом, а саме показники тіол-дисульфідної системи, ОМБ та енергетичного метаболізму.

### Матеріали та методи дослідження

Рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 (РАІЛ-1) отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів шляхом генної трансформації бактерій *E. coli*. Дослідження проводилися на 50 білих щурах лінії Вістар масою 250–300 г, що утримувалися в стандартних умовах віварію і були розподілені на 5 груп по десять тварин у кожній. Перша група — інтактні тварини (контроль); друга — тварини з експериментальним алоксановим ЦД; третя — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, яким вводили РАІЛ-1 дозою 7,5 мг/кг внутрішньом'язово 1 раз на добу (група ЦД + РАІЛ-1); четверта — тварини з фокальним інсультом (група ФІ); п'ята — тварини з ФІ, яким вводили РАІЛ-1 у тому ж режимі (група ФІ + РАІЛ-1) [13].

Тваринам першої, другої та четвертої груп протягом дослідження у відповідному об'ємі внутрішньом'язово вводили стерильний фізіологічний розчин. Експериментальний діабет моделювали за допомогою одноразового підшкірного введення водного розчину алоксану моногідрату (Sigma, США) дозою 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, рН=4,5. Введення даної речовини здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі, при збереженому доступі до води. З метою формування повного і стабільного діабету тварин тримали протягом 11 діб на стандартній дієті. Рівень глюкози крові визнали на 11-ту добу після введення алоксану за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США). Для наступних досліджень були використані тільки тварини з підвищеним рівнем глюкози (>11 ммоль/л).

Клінічну картину ФІ відтворювали за методом B. D. Watson на моделі двостороннього фотоіндукованого тромбозу судин, при якому створюється постійний за обсягом і локалізацією фокальний ішемічний осередок у лобовій частці кори головного мозку (шляхом фотохімічної стимуляції утворення тромбів у судинах мозку щурів при взаємодії світлового променя з попередньо введеним в кровеносне русло флюоресцентним барвником — бенгальським рожевим). Після закінчення гострого періоду (4 дні) тварин виводили з експерименту під етамінал-натрієвим наркозом шляхом декапітації.

Матеріалом для біохімічних досліджень були фрагменти тканини головного мозку, що знаходяться в ділянці середньомозкової артерії, які були гомогенізовані в рідкому азоті. Цитозольну фракцію виділяли методом диференціального центрифугування (15 000 g) при температурі + 4 °C на 0,15 М

фосфатному буфері, рН=7,8. Безбілковий екстракт отримували додаванням точної кількості гомогенату тканини мозку в хлорну кислоту (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом. Для вивчення активності ТДС у гомогенаті головного мозку щурів визначали рівні відновлених і окислених тіолів і глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР). Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично [14]. Концентрацію глутатіону окисленого та відновленого визначали флюорометрично [15]. Активність ферментів тіол-дисульфідної системи — ГП і ГР — визначали спектрофотометрично [16]. У гомогенаті для оцінки процесів вуглеводно-енергетичного обміну та окиснення в циклі Кребса визначали рівень аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) [17]. Також у гомогенаті мозку біохімічними методами виявили вміст продуктів окисної модифікації білка за рівнем альдегідних (АФГ) і карбоксильних (КФГ) продуктів [18]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програми Statistica 6.0, порівняльний аналіз у групах проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених нами досліджень було встановлено порушення тіол-дисульфідної рівноваги при формуванні як алоксанового діабету, так і фокального інсульту (табл. 1).

У гомогенаті мозку експериментальних тварин розвиток ЦД і ФІ супроводжувався стабільним зниженням активності ензимів ТДС — ГР і ГП (табл. 2). Більш виразний дефіцит активності цих ензимів, які необхідні для підтримки в організмі певного рівня актив-



Таблиця 1

**Вплив РАІЛ-1 на сумарні показники окиснених (SS) і відновлених (SH) тіолів, окиснених (GSSG) і відновлених (GSH) форм глутатіону у тканинах головного мозку щурів, M±m**

Група тварин	SS, мМ/г білка	SH, мМ/г білка	GSSG	GSH
1. Контроль	3,00±0,42	20,41±2,16	0,27±0,05	4,49±0,91
2. ЦД	17,18±3,79	4,77±0,36	0,75±0,15	0,56±0,10
3. ЦД + РАІЛ-1	3,75±0,26	13,96±0,90	0,33±0,04	3,17±0,29
4. ФІ	3,95±0,30	13,95±1,05	0,34±0,02	4,04±0,17
5. ФІ + РАІЛ-1	3,14±0,20	19,03±1,44	0,28±0,01	4,43±0,15
p	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>1-5</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-5</sub> >0,05	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>1-5</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-5</sub> <0,01	p <sub>1-2</sub> <0,01 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>1-5</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> <0,05 p <sub>3-5</sub> >0,05	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>1-5</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-5</sub> <0,001

*Примітка.* У табл. 1 і 2: Контроль — інтактні щури; ЦД — цукровий діабет; ЦД + РАІЛ-1 — цукровий діабет + РАІЛ-1; ФІ — фокальний інсульт; ФІ + РАІЛ-1 — фокальний інсульт + РАІЛ-1.

Таблиця 2

**Вплив РАІЛ-1 на активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та вміст альдегідних і карбоксильних продуктів в тканинах головного мозку щурів, ум. од./мг білка, M±m**

Група тварин	ГР	ГПР	АФГ	КФГ
1. Контроль	23,92±7,10	61,32±4,23	1,49±0,16	1,01±0,09
2. ЦД	5,06±0,65	14,79±1,28	3,44±0,49	2,26±0,15
3. ЦД + РАІЛ-1	20,68±3,25	57,14±2,94	1,67±0,22	0,98±0,18
4. ФІ	19,18±1,74	50,82±1,12	5,70±0,50	4,86±0,10
5. ФІ + РАІЛ-1	24,55±1,40	60,11±1,06	2,07±0,34	1,43±0,22
p	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>1-5</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-5</sub> <0,05	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-4</sub> <0,01 p <sub>1-5</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-5</sub> >0,05	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>1-5</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-5</sub> <0,05	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>1-5</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>4-5</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-5</sub> <0,01

ного глутатіону шляхом відновлення його дисульфідних форм, був відзначений при ЦД. При ФІ активність ГР і ГП знижена не так значно і при порівнянні з ЦД перевищує їх в 2,5 рази.

В умовах експериментальної терапії були отримані такі результати впливу РАІЛ-1 на тіол-дисульфідну рівновагу (див. табл. 1 і 2). Введення РАІЛ-1 тваринам з експеримен-

тальним ЦД мало істотний вплив на стан ТДС — рівні окиснених форм глутатіону і тіолів знизилися відповідно на 55 і 78 % порівняно з контрольними. При цьому активно підвищилися рівні відновлених форм глутатіону і тіолів (до 70 % від показників у інтактній групі) та відновився стан ферментів ТДС — у гострому періоді ЦД активність ГР і ГП підвищується майже в 4 рази. У щурів з

ФІ на тлі введення РАІЛ-1 відзначена стабілізація всіх досліджених показників практично до контрольних рівнів.

Ішемічне ураження тканини головного мозку експериментальних тварин на моделях ЦД і ФІ супроводжувалося також збільшенням в гомогенаті мозку маркерів окисної модифікації білків — альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетонфенілгідрозонів (КФГ), які утворюються в умовах оксидативного та нітрозуючого стресу. У нашому дослідженні більш виражене підвищення рівнів АФГ і КФГ відзначено при ФІ. Курсове введення РАІЛ-1 сприяло стабілізації ОМБ і зниженню їх маркерів у тканині головного мозку більш ніж удвічі.

Розвиток алоксанового діабету і формування ФІ з постгіпоксичними змінами тканин призвело до дисбалансу пулу макроергічних фосфатів у тканині мозку контрольних тварин (рис. 1).

Відзначено значне зниження рівнів АТФ і АДФ, особливо при ЦД, — відповідно на 70 і 71 %. Рівень АМФ в експериментальних групах достовірно перевищував рівні інтактних тварин, що адекватно зниженню в ці періоди АТФ і, можливо, відображає його посилений розпад на тлі ішемічного ушкодження. Більш виразне збільшення вмісту АМФ спостерігалося при ФІ. Застосування РАІЛ-1 при постішемічному ушкодженні тканини мозку при ЦД та ФІ привело до стабільного підвищення рівнів АТФ і АДФ на тлі значного зниження АМФ.

Таким чином, при ішемічному ураженні тканини мозку на моделі ЦД та ФІ зрушення рівноваги тіол-дисульфідної системи відбувається за рахунок зниження її відновлених інтермедіатів на тлі зростання окиснених форм, при цьому значно знижується рівень відновленого глутатіону. Подібні патобіохімічні зміни призводять до істотних функціональних



% від рівня інтактних тварин

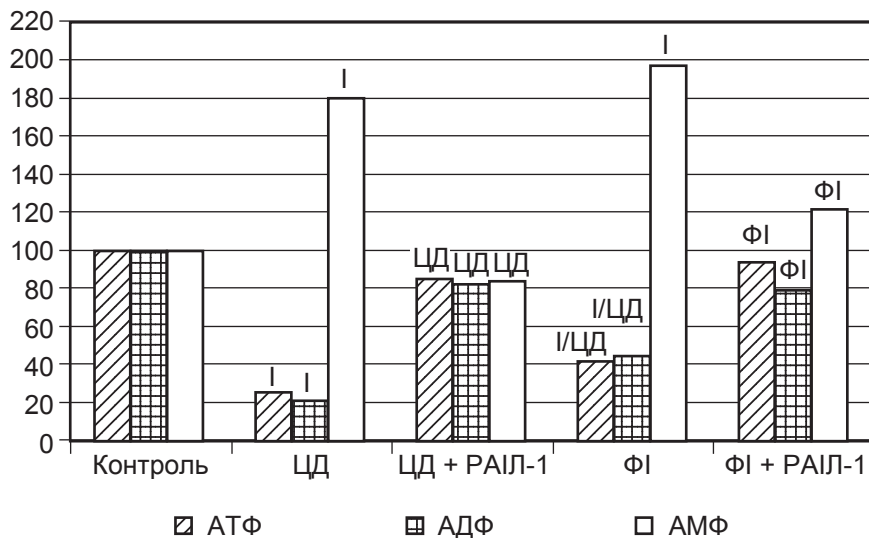


Рис. 1. Показники енергозабезпечення у тканині головного мозку щурів: контроль — інтактні щури; ЦД — цукровий діабет; ЦД + РАІЛ-1 — цукровий діабет + РАІЛ-1; ФІ — фокальний інсульт; ФІ + РАІЛ-1 — фокальний інсульт + РАІЛ-1. Статистично достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо інтактних щурів позначені «I», щодо щурів із цукровим діабетом — «ЦД», щодо щурів із фокальним інсультом «ФІ»

зрушень у клітинах і часто є необоротними. Зміна активності ТДС і окиснення тіолових груп цистеїн-залежної ділянки білків внутрішньої мембрани мітохондрій призводить до деполаризації та дестабілізації внутрішньої мембрани мітохондрій, формується так звана неселективна РТ-пора (permeability transition pore — РТР) [19].

Відкриття РТ-пори у внутрішній мембрані веде до встановлення рівноваги іонів у матриці і міжмембранному просторі мітохондрій, що поширює градієнт іонів водню ( $H^+$ ) по внутрішній мембрані і розриває респіраторний ланцюг. У відповідь на гіпоксію продукується ІЛ-1, який експресує в гліальних клітинах індукбельну NOS (iNOS), що веде до гіперпродукції NO і токсичних ефектів його надлишкових кількостей. Надлишок NO нітрозілює білки — ферменти дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, інгібує їх [20].

Відбувається розвиток дисфункції мітохондріальних ферментних комплексів (МФК), що призводить до якісних змін за-

лізосіркових центрів (входять до складу мітохондріальних ферментів) та їх функцій, порушення іонного транспорту, генерації та проведення імпульсу; активізації «паразитарних» енергопродукуючих реакцій і значущої втрати енергетичних запасів нейрональної клітини на тлі біоенергетичної (тканинної) гіпоксії [21]. При цьому зміни в пулі макроергів передують змінам інших функціонально-метаболических показників життєдіяльності клітини [22].

В умовах порушення генерації енергії у клітині, викликаного дисфункцією мітохондрій, втрата НАД і АТФ призводить до загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу [23]. Ці патологічні зміни є основою формування ранніх і пізніх постішемічних ускладнень при ЦД та ФІ, що призводять до порушення звичного способу життя пацієнтів і зниження його якості, стійкої втрати працездатності та стрімкого прогресу тяжких неврологічних наслідків включно до летально-го кінця.

Формування патологічних молекулярних і біохімічних

змін при ЦД та ФІ відбувається каскадоподібно, при цьому кожна патогенетична ланка підключається в чіткій послідовності і має певні часові межі впливу на розвиток судинних і неврологічних ускладнень — ангіопатій і постішемічного ушкодження тканин. Для отримання максимального протективного ефекту при лікуванні ЦД та ФІ необхідно домогтися переривання патогенетичного постгіпоксичного каскаду на більш ранніх етапах, у тому числі на етапі формування тіол-дисульфідного та енергетичного дисбалансу в зонах ішемічно-гіпоксичних ушкоджень тканин. Нормалізація стану ТДС дозволить запобігти деполаризації та дестабілізації внутрішньої мембрани мітохондрій з подальшим формуванням мітохондріальної дисфункції, енергетичного дисбалансу та інших постішемічних наслідків.

## Висновки

1. Постішемічне ураження тканини головного мозку експериментальних тварин на моделях ЦД та ФІ супроводжувалося дискордантними зміщеннями компонентів тіол-дисульфідної системи (підвищенням рівнів окиснених форм глутатіону і тіолів на тлі різкого зниження їх відновлених форм й активності ензимів ТДС — ГР і ГП) і пулу макроергічних фосфатів (зниження рівнів АТФ і АДФ на тлі виразного підвищення показників АМФ). Максимальна диспропорція цих показників зареєстрована на моделі ЦД.

2. Розвиток алоксанового діабету та ФІ з формуванням постгіпоксичних змін тканин супроводжувався збільшенням у гомогенаті мозку маркерів окисної модифікації білків — АФГ і КФГ, більш виразним на моделі ФІ.

3. Курсове введення РАІЛ-1 тваринам з експериментальним ЦД і ФІ сприяло стабілізації тіол-дисульфідної рівнова-



ги (зниження рівнів окиснених форм глутатіону і тиолів, підвищення рівнів відновлених форм глутатіону і тиолів й активності ферментів ТДС), показників енергетичного метаболізму і окисної модифікації білків. Активність РАІЛ-1 щодо стабілізації відновлених форм глутатіону і тиолів й активності ГР більш виразна на моделі ЦД, щодо інгібування утворення маркерів ОМБ і корекції рівнів АМФ — на моделі ФІ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В. И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Н. Ю. Айриян // Системные гипертензии : прил. к журн. Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 3–10.
2. Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. V. Davidson [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 193–203.
3. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерарная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. — 2010. — № 3 (48). — С. 6–13.
4. Stamler J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton [et al.] // *Diabetes Care*. — 1993. — Vol. 16. — P. 434–444.
5. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет [и др.] // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 27–33.
6. Лукьянова Л. Д. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 3–13.
7. Тиол-дисульфидное равновесие — определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга (обзор литературы) / Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 3–11.

8. Беридзе М. З. Динамика азот-зависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе, М. К. Мегрешвили, Р. П. Шакаршвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — № 13. — С. 58–62.

9. Increase cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / С. Ferrarese, P. Mscarucci, С. Zoai [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. — 1999. — Vol. 19, N 9. — P. 1004–1009

10. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М. : Медицина, 2001. — 328 с.

11. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб. : Фолиант, 2008. — 552 с.

12. Симбирцев А. С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.

13. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. — К. : Авиценна, 2002. — 567 с.

14. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. — Минск, 2003. — 345 с.

15. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко, В. В. Шпрах [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — Т. 1 (39). — С. 63–65.

16. Асатиани В. С. Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. — М. : Наука, 1969. — 739 с.

17. Прохорова М. И. Современные методы в биохимии (углеводный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1986. — 368 с.

18. Дубкіна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубкіна // Медична хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 43–45.

19. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник [и др.] — Донецк : Изд. дом Заславский, 2009. — 261 с.

20. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2005. — № 3. — С. 20–26.

21. Лукьянова Л. Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов инсульта / Л. Д. Лукьянова, Э. Л. Германова, А. И. Лыско // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 55–61.

22. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // *Инсульт*. — 2003. — № 9. — С. 20–22.

23. Dhar-Mascareno M. Hypoxia — reoxygenation — induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J. M. Cacramo // *Free Radic. Biol. Med*. — 2005. — Vol. 38, N 10. — P. 1548–1554.

#### REFERENCES

1. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. System hypertension: Annex to the journal. *Consilium medicum*; 2005; 7 (1): 3-10.
2. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 3: 193-203.
3. Dedov I.I. Diabetes: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Diabetes* 2010; 3 (48): 6-13.
4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial *Diabetes Care*; 1993; 16: 434-444.
5. Manukhina E.B. Downey H.F., Mallet R.T. et al. Protecting and damaging effects of periodic hypoxia : the role of nitric oxide. *Journal of Medical Sciences* 2007; 2: 27-33.
6. Lukyanova L.D., Dudchenko A.M. The regulatory role of mitochondrial dysfunction during hypoxia and its interaction with transcriptional activity. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences* 2007; 2: 3-13.
7. Kolesnik Y.M., Chekman I.S., Belenichev I.F. et al. Thiol-disulfide balance — a determining factor resistance of neurons to nitrosating stress under conditions of brain ischemia (review). *Journal of NAMS of Ukraine* 2013; 19 (1): 3-11.
8. Beridze M.Z., Megreshvili M.K., Shakarishvili R.R. Dynamics of azot-dependent oxidative stress in the acute phase of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. SS Korsakov (Annex "Stroke"); 2005; 13: 58-62.
9. Ferrarese C., Mscarucci P., Zoai C. et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1999; 19 (9): 1004-1009.



10. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. Moscow, Medicina, 2001, 328 p.
11. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg, Folio, 2008, 552 p.
12. Simbirtsev A. S. Cytokines: Classification and biological functions Cytokines and Inflammation 2004; 3 (2): 16-22.
13. Preclinical studies of drugs: Guidelines. Ed. Stefanov A.V. Kiev, Avicenna, 2002, 567 p.
14. Kamyshnikov V.S. Clinical biochemical laboratory diagnostics. Minsk, 2003, 345 p.
15. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S., Shprakh V.V. et al. Study of glutathione and its metabolic enzymes in old patients with chronic cerebral ischemia. *Bulletin of the Centre of Medical Ecology* 2005; 1 (39): 63-65.
16. Asatiani V.S. Enzymatic methods of analysis. Moscow, Nauka, 1969, 739 p.
17. Prokhorova M.I. Modern methods in biochemistry (carbohydrate and energy metabolism). Leningrad, Leningrad State University, 1986, 368 p.
18. Dubkina O. Oxidative stress and oxidative protein modification. *Med. khimiya* 2001; 3 (2): 43-45.
19. Belenichev I.F., Black V.I., Kolesnik Y.M. Rational neuroprotection. Donetsk, Univ. Dom Zaslavsky, 2009, 261 p.
20. Gubskiy Yu.I., Belenichev I.F., Pavlov S.V. et al. Toxic effects of oxidative modification of proteins in various pathological conditions (review). *Sovrem. probl. toxicologii* 2005; 3: 20-26.
21. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Lysko A.I. Energotropic, antihypoxic and antioxidant effects of stroke flavonoids. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences* 2007; 2: 55-61.
22. Skvortsova V.I. Mechanisms of the damaging effect of cerebral ischemia and new therapeutic strategies. *Stroke* 2003; 9: 20-22.
23. Dhar-Mascreno M., Caceramo J.M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med* 2005; 38 (10): 1548-1554.

Надійшла 22.01.2014

УДК 517.112:612.8+615.462.03

В. В. Ткачук<sup>1</sup>, В. І. Величко<sup>1</sup>, О. М. Левченко<sup>2</sup>, А. П. Левицький<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ДИСБІОЗУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ВИСОКОЖИРОВИЙ РАЦІОН

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 517.112:612.8+615.462.03

В. В. Ткачук<sup>1</sup>, В. І. Величко<sup>1</sup>, О. М. Левченко<sup>2</sup>, А. П. Левицький<sup>2</sup>

### ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КРЫС, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЛИ ВИСОКОЖИРОВОЙ РАЦИОН

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

<sup>2</sup> ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

Целью работы было изучение влияния экспериментального дисбиоза на состояние печени и липидного обмена крыс, которые получали высокожировой рацион.

Эксперименты проводились на 18 белых крысах линии Вистар, которые были разделены на три группы: 1-я — норма, 2-я — получала 15 % подсолнечное масло — высокожировой рацион (ВЖР) дополнительно к стандартному рациону питания, 3-я группа получала ВЖР и антибиотик линкомицин в дозировке 60 мг/кг с водой в течение 5 дней.

Высокожировой рацион достоверно вызывал (почти на 31 %) увеличение содержания холестерина в сыворотке крови. У крыс, получавших ВЖР, при воспроизведении дисбиоза с помощью антибиотика линкомицина достоверно увеличивались масса, содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови и печени.

Полученные результаты дают возможность предположить, что гипертриглицеридемия была обусловлена за счет дисбиоза, возможно под влиянием липополисахаридов.

При дисбиозе увеличивался уровень печеночных маркеров, что свидетельствует о нарушении состояния печени.

**Ключевые слова:** ожирение, дисбиоз, холестерин, триглицериды, печень.

UDC 517.112:612.8+615.462.03

V. V. Tkachuk<sup>1</sup>, V. I. Velichko<sup>1</sup>, O. M. Levchenko<sup>2</sup>, A. P. Levitsky<sup>2</sup>

### THE INFLUENCE OF DYSBIOSIS ON THE STATE OF LIVER AND LIPID METABOLISM OF THE RATS RECEIVING HIGHLY FAT DIET

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup> SE "The Institute of Stomatology NAMS of Ukraine", Odessa

Recently, one of the main reasons for obesity has been regarded the role of the conditionally-pathogenic microflora, which produces intestinal endotoxin under the influence of which the lipolysis failure is observed and accumulation of triglycerides (TG) in liver develops (hepatic steatosis).

The aim of the work is the study of the influence of the experimental dysbiosis on the state of lipid metabolism in the liver of the rats, being on highly fat diet (HFD).



The experiments were conducted on white 18 Wistar line rats, that were divided into 3 equal groups: the 1st one was a norm, the 2nd one received 15 % of sunflower oil (HFD) additionally to the combined feed and the 3rd group got HFD and antibiotic lincomycin dosed at 60 mg/kg with water during 5 days.

HFD caused (almost by 31%) increased content of cholesterol in the blood serum.

The rats, that received the highly fat diet under the reproducing of dysbiosis with antibiotic lincomycin, had increase in the fat mass, the content of TG and cholesterol in the blood serum and in the liver.

The received results give the opportunity to suppose, that the hypertriglyceridemia was caused by dysbiosis under the influence of LPS.

Dysbiosis influences negatively on the state of liver (considerable growth of the level of ALT and alkaline phosphatase in blood serum).

**Key words:** obesity, dysbiosis, cholesterol, triglycerides, liver.

В останні десятиріччя відмічається збільшення кількості людей з надмірною масою тіла і ожирінням [1]. Згідно з даними ВООЗ, з 1980 р. кількість людей у світі, які страждають на ожиріння, подвоїлася.

Значущість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідизації та зниженням загальної тривалості життя у зв'язку з тим, що у таких пацієнтів підвищується ризик розвитку артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому та ін. [23]. У свою чергу, метаболічний синдром є фактором високого ризику формування неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу печінки, неалкогольного стеатогепатиту).

Основними чинниками надмірної маси тіла й ожиріння вважають енергетичну незбалансованість харчування (збільшення вживання продуктів з високим вмістом жирів, вуглеводів) і зниження фізичної активності у зв'язку з малорухомих характером багатьох видів діяльності. Проте фактори, що призводять до ожиріння, часто встановити не вдається.

Серед багатьох чинників розвитку ожиріння останнім часом [2] розглядають участь мікрофлори кишечника, зокрема умовно-патогенної (*E. coli*, *Bacteroides*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri* та ін.), яка продукує кишковий ендотоксин (бактеріальний ліпополісахарид, ЛПС) [3].

Під впливом ЛПС спостерігається припинення ліполізу, розвивається інсулінорезис-

тентність, нагромаджуються тригліцериди (ТГ) у печінці (стеатоз печінки) [4].

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що високожировий раціон (ВЖР) призводить до збільшення концентрації ЛПС у плазмі крові внаслідок розвитку дисбіозу кишечника (за рахунок надмірного росту грамнегативної флори). Така хронічна ендотоксемія сприяє розвитку ожиріння [19].

Відомо, що нормальна мікрофлора кишечника, яка має здатність знешкоджувати велику кількість токсичних речовин, захищає печінку від їх патогенного впливу. При дисбіозі кишечника, коли кількість пробіотичної мікрофлори знижується, а число умовно-патогенної (і навіть, патогенної) значно зростає, кишкова мікрофлора стає джерелом численних отрутних речовин, які токсично впливають на печінку, а при ослабленні її антитоксичної функції — і на інші органи (мозок, нирки тощо) [24].

Порушення мікробіоценозу можливе під дією різних факторів. Доведено, що одним із найбільш вагомих факторів, який призводить до розвитку дисбіозу, є застосування антибіотиків [5], особливо таких, що пригнічують ріст пробіотичних бактерій (біфідобактерій, лактобацил) [6]. Найбільш високим ризиком розвитку дисбіотичних змін характеризуються ампіцилін, лінкоміцин, цефалоспори та ін.

**Метою** даної роботи стало дослідження стану печінки та ліпідного обміну щурів, які от-

римували високожировий раціон в умовах експериментального дисбіозу.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано такі матеріали: антибіотик лінкоміцин виробництва ЗТ «Фармацевтична компанія “Здоров’є”» (Харків), олія соняшникова нерафінована, повнораціонний комбікорм для щурів виробництва НВА «Одеська біотехнологія».

Експерименти проведено на 18 білих щурах лінії Вістар (самці, 6 міс., масою (354±11) г), яких було поділено на три однакових групи: 1-ша отримувала стандартний раціон харчування (СРХ), 2-га — додатково до СРХ 15 % соняшникову олію, тобто ВЖР, і 3-тя — ВЖР і додатково антибіотик лінкоміцин дозою 60 мг/кг з питною водою протягом 5 днів [7].

Евтаназію тварин здійснювали на 22-й день відповідно до вимог Європейської конвенції про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей із застосуванням тіопенталового наркозу (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця [20].

Отримували сироватку крові, виділяли печінку, яку зберігали при температурі -30 °С.

Стан дисбіозу визначали ферментативним методом за співвідношенням активностей уреазі (показник бактеріального обсіменіння) та лізоциму [21].

Цей метод за Левицьким [8] полягає у визначенні активнос-



ті ферментів уреазы та лізоциму і знаходженні їх співвідношення. Здійснюється взяття біологічного матеріалу (біоптату), і якщо при дослідженні співвідношення уреазы та лізоциму перевищує одиницю, то це свідчить про наявність дисбіозу, ступінь якого корелює з величиною цього співвідношення [22].

У гомогенаті печінки і в сироватці крові визначали вміст ТГ ферментативним методом [9], холестерину — ферментативним методом [10]. У сироватці крові визначали печінкові маркери: вміст білірубину [11], активність аланінтрансамінази (АЛТ) [11] і лужної фосфатази (ЛФ) [12].

Статистичну обробку результатів виконували за стандартними правилами варіаційної статистики. Відмінності між показниками вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$  [18].

### Результати дослідження та їх обговорення

При визначенні ступеня дисбіозу ферментативним методом виявлено, що у тварин, які отримували ВЖР, цей ступінь дорівнював 5,0 од. порівняно з 1,0 од. у здорових щурів ( $p < 0,05$ ). У тварин, які отримували додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин, ступінь дисбіозу значно зростав до 25,6 од. порівняно з 5,0 од. у 2-й групі ( $p < 0,05$ ) та з 1,0 од. у здорових щурів ( $p < 0,001$ ).

Вибір лінкоміцину як засобу для відтворення дисбіозу був зумовлений тим, що лінкоміцин пригнічує ріст пробіотичних бактерій (біфідумбактерій і лактобацил) [6], а 5-денний термін застосування цього антибіотика достатній для того, щоб призвести до розвитку дисбіозу з виникненням кишкових і позакишкових проявів.

На рис. 1 показано, що у досліджуваній групі, в якій до раціону додатково добавляли 15 % соняшникову олію і антибіотик лінкоміцин дозою 60 мг/кг з питною водою протягом

5 днів, приріст маси тіла був більшим порівняно з групою щурів, які отримували тільки ВЖР. На підставі цього можна зробити припущення, що дисбіоз, який розвинувся внаслідок прийому антибіотика, впливає на швидкість приросту маси тіла щурів, що помітно вже на 21-й день досліджування.

Тому було доречним вже на 22-й день оцінити досліджувані параметри.

У табл. 1 подано результати визначення вмісту ТГ і холестерину в сироватці крові щурів, які отримували різний раціон харчування. Так, у щурів, які отримували ВЖР рівень холестерину був на 31 % вищим —  $(0,93 \pm 0,07)$  ммоль/л — порівняно зі щурами, які отримували СРХ —  $(0,64 \pm 0,04)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). У тварин, які отримували додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин, рівень холестерину також був підвищеним —  $(0,95 \pm 0,02)$  ммоль/л порівняно з  $(0,64 \pm 0,04)$  ммоль/л у 1-й групі ( $p < 0,001$ ), а між 2-ю та 3-ю групами тварин достовірних розбіжностей за рівнем холестерину не зафіксовано ( $p > 0,5$ ).

Водночас спостерігалися відмінності рівнів ТГ у сироватці крові між групою тварин, які отримували ВЖР, і групою, що отримувала додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин. Так, якщо між групою щурів, які отримували ВЖР, та групою тварин, яка знаходилася на СРХ, достовірної різниці щодо рівнів ТГ зафіксовано не було —  $(0,35 \pm 0,05)$  та  $(0,37 \pm 0,01)$  ммоль/л відповідно ( $p > 0,5$ ), то в групі щурів, які отримували додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин, відмічали збільшення рівня ТГ —  $(0,45 \pm 0,01)$  ммоль/л, що перевищувало на 22 % рівень ТГ у 1-й та 2-й групах тварин —  $(0,35 \pm 0,05)$  і  $(0,37 \pm 0,01)$  ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

Наші дані узгоджуються з даними літературних джерел, які вказують, що гіпертригліцеридемія виникає, головним чи-

Приріст живої маси, г на 21 день

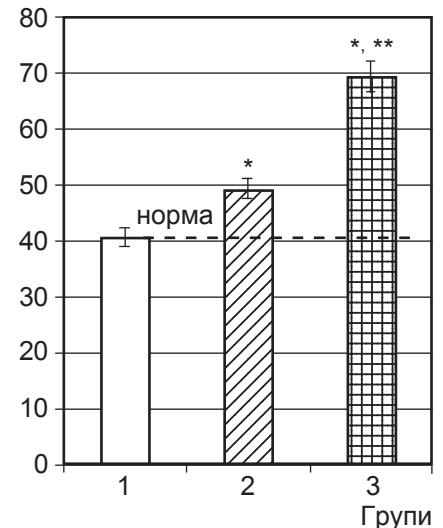


Рис. 1. Приріст живої маси щурів, які отримували різний раціон харчування: \* —  $p < 0,05$  щодо 1-ї групи; \*\* —  $p < 0,05$  щодо 2-ї групи

ном, за рахунок дисбіотичного фактора, можливо, під дією ЛПС [3; 13].

У роботі Р. Д. Сопі показано, що підвищений вміст у плазмі крові ЛПС і фактора некрозу пухлин сприяє розвитку ожиріння [14]. Деякі автори вважають, що мікробна інтоксикація сприяє нагромадженню ТГ в печінці (стеатоз), який переходить у стеатогепатит [15; 16].

Дані, наведені у табл. 2, свідчать, що рівень ТГ і холестерину в печінці зростає тільки у щурів, які отримують ВЖР, і мало залежать від наявності дисбіозу.

Тим же часом дисбіоз негативно впливає на стан печінки, про що свідчить суттєве підвищення рівня у сироватці крові АЛТ і ЛФ (табл. 3), що може вказувати на гепатотоксичність дисбіотичних факторів. Рівень АЛТ у сироватці крові щурів, які отримували ВЖР, і в сироватці крові щурів, які отримували ВЖР та лінкоміцин, значно підвищувався —  $(0,34 \pm 0,01)$ ;  $(0,44 \pm 0,02)$  мк-кат/л відповідно — порівняно із групою щурів, які отримували СРХ —  $(0,29 \pm 0,04)$  мк-кат/л ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Рівень ЛФ у сиро-



Таблиця 1

Показники тригліцеридів і холестерину в сироватці крові щурів, які отримували різний харчовий раціон, ммоль/л, М±m

Група	ТГ	Холестерин
1. СРХ	0,35±0,05	0,64±0,04
2. ВЖР	0,37±0,01 p <sub>1-2</sub> >0,05	0,93±0,07 p <sub>1-2</sub> <0,001
3. ВЖР + лінкоміцин	0,45±0,01 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05	0,95±0,02 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05

Примітка. У табл. 1–3: в усіх групах n=6.

Таблиця 2

Показники тригліцеридів і холестерину в печінці щурів, які отримували різний харчовий раціон, ммоль/л, М±m

Група	ТГ	Холестерин
1. СРХ	6,93±0,34	5,20±0,39
2. ВЖР	9,30±0,88 p <sub>1-2</sub> <0,001	11,11±0,66 p <sub>1-2</sub> <0,001
3. ВЖР + лінкоміцин	9,92±0,67 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05	9,90±0,85 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> >0,05

Таблиця 3

Рівень деяких печінкових маркерів у сироватці крові щурів, які отримували різний харчовий раціон, М±m

Група	Білірубін, ммоль/л	АЛТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
1. СРХ	4,01±0,59	0,29±0,04	2,13±0,09
2. ВЖР	4,20±0,36 p <sub>1-2</sub> >0,05	0,34±0,01 p <sub>1-2</sub> >0,05	2,76±0,21 p <sub>1-2</sub> <0,001
3. ВЖР + лінкоміцин	4,87±0,61 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05	0,44±0,02 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001	5,45±0,46 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001

ватці крові щурів, які отримували ВЖР, і в сироватці крові щурів, які отримували ВЖР та лінкоміцин, також значно підвищувався порівняно із групою щурів, які отримували СРХ (p<0,001; p<0,001 відповідно). На користь цього вказують дані літератури про зв'язок кишкового дисбіозу з показниками стану печінки (стеатоз, стеатогепатит) [17, 18].

### Висновки

Проведені нами дослідження показали, що надмірне споживання жирів у щурів викликає значні зміни в обміні речовин тваринного організму, які проявляють себе збільшенням маси тіла, нагромадженням ліпідів у печінці та сироватці крові, підвищенням рівня АЛТ і ЛФ.

Розвиток експериментального дисбіозу з використанням лінкоміцину у щурів, які знаходилися на високожировому раціоні погіршував стан їх ліпідного обміну, про що свідчить достовірне збільшення рівня

тригліцеридів сироватки крові порівняно з групою, яка отримувала стандартний раціон харчування, та групою, яка отримувала високожировий раціон без антибіотика (p<0,05; p<0,05 відповідно).

Наявність дисбіозу посилює негативний вплив на печінку, про що свідчить підвищення рівня печінкових маркерів, збільшення вмісту тригліцеридів у сироватці крові.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Величко В. І. Розвиток порушення місцевого неспецифічного імунітету у дітей з надмірною масою тіла і ожирінням / В. І. Величко // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 3 (131). – С. 61–64.
2. Intake of sweet foods and counts of cariogenic microorganisms in relation to body mass index and psychometric variables in women / B. Barkeeling, Y. Linne, A. K. Lindroos [et al.] // Int. J. Obesity. – 2002. – Vol. 26, N 9. – P. 1239–1244.
3. Левицкий А. П. Влияние квертулина на содержание липидов в печени и в сыворотке крови крыс с эндотоксинемией / А. П. Левицкий, А. И. Гоженко, Е. М. Левченко // Актуальные проблемы транспортной ме-

дицины. – 2013. – № 1 (31). – С. 139–143.

4. Наявність і характер взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів крові та системного запалення / В. В. Амброскіна, Т. А. Крячок, О. П. Ларіонов [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 36–46.

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

6. Новик Г. И. Продукция гидролаз и антибиотикорезистентность молочнокислых и бифидобактерий / Г. И. Новик, Н. И. Астапович, Н. Е. Рябая // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 184–192.

7. Декл. патент на корисну модель 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / А. П. Левицкий, І. О. Селіванська, Ю. В. Цісельський [та ін.]. – № u 200711609; заявл. 22.10.2007; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

8. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / сост.: А. П. Левицкий, О. А. Макаренко [и др.] – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.

9. Інструкція до набору реактивів для визначення тригліцеридів у сироватці і плазмі крові ензиматичним колориметричним методом / ТУ У 24.4-24607793-020-2003.

10. Холестерин. Ферментативно-фотометрический метод с холестерин-оксидазой (пероксидазой) / РТ МД11-15796482-001:2003.

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

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

13. О патогенетической взаимосвязи патоморфологических нарушений и активации процессов липопероксидации при эндотоксикозе / Г. А. Афанасьева, Н. П. Чеснокова, Г. Н. Маслякова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 1. – С. 25–28.

14. Cani P. D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M.-A. Iglesias [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 1761–1772.

15. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук [и др.]





// PMA. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 299–304.

16. Богомолов П. О. Многофакторный генез жировой болезни печени / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов // Гепатологический форум. – 2006. – № 3. – С. 4–10.

17. *Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability* / P. D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1091-1103.

18. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Е. Григорьев. – СПб. : ВМедА, 2002. – 266с.

19. *Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes* / S. J. Creely, P. G. McTernan, C. M. Kusminski [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007, Mar. – Vol. 292 (3). – P. 740–747.

20. *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.

21. *Сравнительная лечебная эффективность оральных аппликаций мукозальных гелей с про- и пребиотиками у крыс с экспериментальным дисбиозом* / А. П. Левицкий, И. А. Селиванская, А. В. Воронкова [и др.] // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2013. – № 4 (34). – С. 118–123.

22. Декл. патент на корисну модель 43140. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А. П. Левицький, О. В. Денга, І. О. Селіванська [та ін.] – № у 200815092 ; заявл. 26.12.2008 ; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

23. *Кляритская И. Л. Ожирение* / И. Л. Кляритская, Е. В. Максимова // *Крымский терапевтический журнал*. – 2009. – № 2. – С. 9–18.

24. *Левицький А. П. Антимікробна функція печінки* / А. П. Левицький, А. П. Дем'яненко, Ю. В. Цисельський. – Одеса : КП ОГТ – 2011. – 141 с.

## REFERENCES

1. Velichko V.I. The development of the disorders in local nonspecific immunity in children with excessive weight and obesity. *Odeskiy medychnyy zhurnal* 2012; 3 (131): 61-64.

2. Barkeling B., Linne Y., Lindroos A. K. et al. Intake of sweet foods and counts of cariogenic microorganisms in relation to body mass index and psychometric variables in women. *Int. J. Obesity* 2002; 26 (9): 1239-1244.

3. Levitskiy A.P., Gozhenko A.I., Levchenko E.M. The influence of Quer-

tulin upon the content of lipids in liver and blood serum of rats with endotoxemia. *Aktualnye problemy transportnoy meditsiny* 2013; 1 (31): 139-143.

4. Ambroskina V.V., Kryachok T.A., Larionov O.P. et al. The presence and the characteristics of interrelation of disorders in metabolism of blood lipids and system inflammation. *Fiziol. zhurnal* 2008; 54 (3): 36-46.

5. Levitskiy A.P., Volyanskiy Yu.L., Skidan K.V. Prebiotiki i problema disbakterioza [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008, 100 p.

6. Novik G.I., Astapovich N.I., Ryabaya N.E. The production of hydrolases and antibiotic resistance of lactobacilli and bifidobacilli. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya* 2007; 43 (2): 184-192.

7. Levitskiy A.P., Selivanskaya I.A., Tsiselskiy Yu.V., Pochtar V.N., Rossachanova L.N., Gulavskiy V.T. The method of simulation of dysbiosis (dysbacteriosis). Patent of Ukraine 31012. IPC (2006) A61P 31/00. Application number u 200711609. Date of filing: 22.10.2007. Publ.: 25.03.2008. Bul. N 6.

8. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. et al. Fermentative method of determination of oral disbiosis for scrining of pro- and prebiotics: method. Recommendations. GFTs, 2007, 23 p.

9. The instruction to the set of reagents for the determination of triglycerides in blood serum and plasma with enzymatic colorimetric method / TU U 24.4–24607793-020–2003.

10. Cholesterol. Enzymatic-photometric method with cholesterol-oxidase (peroxidase) / RT MD11–15796482-001: 2003.

11. Goryachkovskiy A.M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3rd ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005, 616 p.

12. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Denga O.V., Sukmanskiy O.I., Podorozhnaya R.P., Rossachanova L.N., Khodakov I.V., Zelenina Yu.V. Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005, 50 p.

13. Afanasyeva G.A., Chesnokova N.P., Maslyakova G.N. et al. About pathogenious interrelation of pathomorphological disorders and activation of the processes of lipoperoxidation at endotoxiosis. *Patol. fiziol. i eksper. terapiya* 2009; 1: 25-28.

14. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.-A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.

15. Grinevich V.B., Sas E.I., Cravchuc Yu.A. et al. New approaches to the medical treatment of chronic system inflammation and syndrome of insulin-resistency at patients by the unalcoholic fatty disease of liver. *RMA* 2011; 19 (5): 299-304.

16. Bogomolov P.O., Bueverov A.O. Multifactor genesis of fatty disease of liver. *Gepatologicheskyy forum* 2006; 3: 4-10.

17. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-1103.

18. Yunkero V.I., Grigorev S.E. Mathematical and statistical data of medical researches processing. SPb., VMedA, 2002, 266 p.

19. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007 Mar; 292 (3): 740-747.

20. *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.

21. Levitskiy I.P., Selivanskaya I.A., Voronkova A.V. et al. Comparative medical efficiency of oral appliques of mucozal gels with pro- and prebiotics at rats with experimental disbiosis. *Actual problems of transport medicine* 2013; 4 (34): 118-123.

22. Levitskiy A.P., Denga O.V., Selivanska I.O. et al. Declaration patent on the useful model 43140. Method of evaluation of the disbiosis level (disbacteriosis) of the organs an tissues.– N u 200815092; zayavl. 26.12.2008; opubl. 10.08.2009. Byul. N 15.

23. Klyaritskaya I.L., Maksimova Ye.V. Obesity. *Krymskiy terapevtichnyy zhurnal* 2009; 2: 9-18.

24. Levitskiy A.P., Demyanenko S.A., Tsyselskiy Yu.V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.

Надійшла 20.12.2013



Н. В. Кресюн

# ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАФІЧНІ ЗМІНИ У ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ І АВАСТИНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн

## ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ И АВАСТИНА

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Цель исследования — изучение показателей электроретинограммы (ЭРГ) у крыс с моделированным применением стрептозотоцина сахарным диабетом и особенностей ЭРГ в условиях лечения с применением альфа-липовой кислоты и авастина.

У крыс линии Вистар моделировали диабет введением стрептозотоцина (50,0 мг/кг, в/бр). Через полмесяца и в течение последующих двух месяцев ежедневно применяли альфа-липоевую кислоту (20,0 мг/кг, в/бр) и авастин (0,5 мг, внутривитреально, один раз в месяц), после чего регистрировали ЭРГ.

Установлено, что латентный период  $\beta$ -волны возрастал на 10,4 % при снижении амплитуды в 2,24 раза по сравнению с интактными крысами ( $P < 0,05$ ). Латентный период  $\alpha$ -волны был на 25,1 % большим ( $P < 0,05$ ), а скорость изменения ее амплитуды в 2,47 раза меньшей ( $P < 0,05$ ). Латентный период осцилляторных потенциалов  $W_2$  и  $W_3$  увеличивался на 42,5 и 42,8 % ( $P < 0,05$ ), в то время как их амплитуда уменьшалась в 5,0 и 3,37 раза соответственно в сравнении с интактными крысами ( $P < 0,05$ ). Применение альфа-липоевой кислоты вызывало увеличение амплитуды  $\beta$ -волны на 45,5 % ( $P < 0,05$ ), а также амплитуды  $W_3$  в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ). На фоне введенный авастина подобное лечение увеличивало амплитуду  $\beta$ -волны, которая была больше таковой у крыс с применением альфа-липоевой кислоты на 32,8 % ( $P < 0,05$ ). Кроме того, увеличивалась скорость изменения амплитуды  $\alpha$ -волны в 2,2 раза в сравнении с нелечеными крысами ( $P < 0,05$ ), уменьшался латентный период  $W_2$  на 28,1 % ( $P < 0,05$ ) с одновременным увеличением амплитуды в 3,3 раза и редукцией латентного периода  $W_3$  на 24,6 % ( $P < 0,05$ ) при увеличении амплитуды в 2,2 раза ( $P < 0,05$ ).

Полученные результаты показали, что развитие стрептозотоцин-индуцированного диабета сопровождается увеличением латентности и снижением амплитуды волн  $\alpha$ - и  $\beta$ -, а также осцилляторных потенциалов  $W_2$  и  $W_3$ . Применение альфа-липоевой кислоты снижает указанные нарушения, и корригирующий эффект усиливается на фоне внутривитреального применения авастина.

**Ключевые слова:** стрептозотоцин, диабетическая ретинопатия, альфа-липоевая кислота, авастин.

UDC 616. 62-008. 61-07-08

N. V. Kresyun

## ELECTRORETINOGRAPHIC DETERIORATIONS IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES UNDER CONDITION OF TREATMENT WITH ALPHA-LIPOIC ACID AND AVASTIN

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Diabetic retinopathy pathogenesis includes mechanisms of the deterioration of retinal neurons activity, which is expressed in electroretinographic (ERG) manifestations. It is reasonable to register ERG in diabetic rats under condition of treatment with antioxidants and anti-VEGF drug.

**The aim** was to investigate the ERG peculiarities in rats with streptozotocin-induced diabetes under conditions of treatment with alpha-lipoic acid and avastin.

**Methods of investigations.** In Wistar rats diabetes have been modeled via i. p. streptozotocin administration (50.0 mg/kg, i. p.). In 0.5 months from the moment of streptozotocin injection and during next two months treatment with alpha-lipoic acid (20.0 mg/kg, i. p., daily) and avastin (0.5 mg, intravitreally, monthly) started with the consequent ERG registration.

**Results.** The increase of latency of  $\beta$ -wave in ERG by 10.4% along with the reduction of its amplitude 2.24 times pertained to intact rats was seen in diabetic animals ( $P < 0.05$ ). At the same time the latency of  $\alpha$ -wave was greater by 25.1% ( $P < 0.05$ ), while the dynamics of its amplitude was slower 2.47 times ( $P < 0.05$ ). The oscillatory potentials  $W_2$  and  $W_3$  latency increased by 42.5% and 42.8% ( $P < 0.05$ ), while their amplitude were reduced 5.0 and 3.37 times correspondently when compared to control group ( $P < 0.05$ ). Treatment with alpha-lipoic acid was followed by the increase of  $\beta$ -wave amplitude by 45.5% ( $P < 0.05$ ), while the amplitude of  $W_3$  increased 1.4 times ( $P < 0.05$ ). The same treatment combined with avastin was resulted in the increasing of  $\beta$ -wave amplitude, which exceeded that one registered in alpha-lipoic-treated rats by 32.8% ( $P < 0.05$ ), increasing of the dynamic of amplitude of  $\alpha$ -wave 2.2 times pertained to diabetic rats ( $P < 0.05$ ), decreasing of the latency



of  $W_2$  by 28.1% ( $P < 0.05$ ) with the increasing of its amplitude 3.3 times and the reduction of the  $W_3$  latency by 24.6% ( $P < 0.05$ ), along with the increasing of its amplitude 2.2 times ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions:** streptozotocin-induced diabetes is followed by ERG deterioration mainly manifested in the increase of latency and reduction of amplitude of  $\alpha$ -,  $\beta$ -waves, and oscillatory  $W_2$  and  $W_3$  potentials. Treatment with alpha-lipoic acid prevented diabetes-induced deterioration and this effect is more pronounced under condition of simultaneous treatment with avastin.

**Key words:** streptozotocin, diabetic retinopathy, electroretinogram, alpha-lipoic acid, avastin.

## Вступ

В умовах формування експериментального цукрового діабету, викликаного застосуванням стрептозотоцину (СТЗ), спостерігається збільшення продукції перекисних сполук, які викликають порушення діяльності ретинальних нейронів та їх дегенеративні зміни [1; 2]. Одним із проявів подібних порушень є виникнення ретинопатії, яка супроводжується характерними проявами на електроретинограмі (ЕРГ) [3; 4; 9]. Разом з тим, не вивчалася ефективність поєданого використання антиоксидантів і препаратів, які запобігають проліферації та утворенню нових капілярів у мікроциркуляторному руслі сітківки ока за умов експериментального цукрового діабету.

**Метою** цього дослідження було вивчення показників ЕРГ у щурів із СТЗ-індукованим діабетом за умов використання альфа-ліпоєвої кислоти, яка має антиоксидантну дію, і авастину — препарату, що містить антитіла до фактору росту ендотелію судин — VEGF [6].

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 170–240 г, яких утримували за стандартних умов віварію ОНМедУ. Дослідження було проведено у відповідності до вимог GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

Експериментальний цукровий діабет викликали в/очер застосуванням СТЗ дозою 50,0 мг/кг ("Sigma Aldrich.ru", Москва), який розчиняли в бу-

ферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5). Через один та два тижні з моменту застосування СТЗ у венозній крові щурів, яку отримували з вени хвоста, визначали вміст глюкози і в подальших спостереженнях використовували тварин, у яких цей показник становив більше 300 мг/л [3]. Вміст глюкози визначали о 9.00 за умов вільного доступу до їжі протягом ночі. Під час усього спостереження експериментальним тваринам вводили інсулін (0–2 ОД підшкірно два-п'ять разів на тиждень) [3].

Щурів розподілили на такі групи:

1) контроль — інтактні щури (10 тварин);

2) щури з цукровим діабетом без лікування (12 тварин);

3) щури з діабетом, яким щодоби вводили ліпоєву кислоту («Солгар Витамин и Херб», США; 20,0 мг/кг, в/очер) протягом 2 міс. (10 тварин);

4) щури, яким щодоби вводили ліпоєву кислоту (20,0 мг/кг, в/очер) протягом 2 міс., а також виконували внутрішньовитреальне введення авастину ("F. Hoffmann-La Roche Ltd.", Швейцарія; один раз на місяць дозою 0,5 мг введення; 11 тварин).

Електроретинограму реєстрували за методом [9]. Відповідно до методики тварин утримували за умов повної темряви протягом 12 год і за умов галотанового наркозу (2,0 % галотану та 98,0 % кисню), а також кетамінового наркозу (100,0 мг/кг, в/очер). В екранованій камері здійснювали фотостимуляцію за допомогою світлодіодного стимулятора (Grass PS 22), який спрямовували паралельно до оптичної осі ока за допомогою оптово-

локонного світловоду діаметром 7,0 мм. На поверхні рогики ока розташовували реєструючий електрод, а як індиферентний електрод використовували металеві ретрактори, якими роз'єднували повіки. Реєстрацію ЕРГ здійснювали на комп'ютерному електроенцефалографі «DX-4000-practic» (Харків, Україна). Усі зареєстровані відповіді оцифровувалися при частоті дискретизації 256 Гц і глибині кодування 12 біт. Записували отримані результати на жорсткий диск і проводили аналіз у відкладеному в часі режимі. При цьому визначали показники латентного періоду і амплітуди  $\alpha$ - і  $\beta$ -хвиль, а також осциляторних потенціалів  $W_2$  та  $W_3$  [4; 9].

Результати дослідження обробляли за допомогою методу ANOVA і статистичного тесту Newman–Keuls.

## Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження засвідчили, що амплітуда  $\beta$ -хвилі у щурів із СТЗ-індукованим діабетом була в 2,24 разу меншою порівняно з показником у щурів групи контролю ( $P < 0,05$ ) (табл. 1). Крім того, розвиток цукрового діабету характеризувався збільшенням тривалості латентного періоду  $\alpha$ -хвилі на 25,1 % ( $P < 0,05$ ), а також латентного періоду  $\beta$ -хвилі на 10,4 % ( $P < 0,05$ ). Характерними були також зміни швидкості декременту  $\alpha$ -хвилі, яка зменшувалася порівняно з показником у групі контролю в 2,47 разу ( $P < 0,05$ ). Крім того, у експериментальних тварин реєструвалися зміни характеристик осциляторних потенціалів  $W_2$  та  $W_3$ , латентний період розвитку яких збільшувався відповідно на 42,5 та



**Показники електроретинографічного дослідження  
щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом  
за різних умов експериментального лікування, M+m**

Показник	Інтактні щури, n=10	СТЗ-індукований діабет, n=12	СТЗ-індукований діабет + лікування	
			Альфа-ліпоєва кислота, n=10	Альфа-ліпоєва кислота + авастин, n=11
Амплітуда $\beta$ -хвилі, мкВ	437,2 $\pm$ 22,8	195,3 $\pm$ 14,2*	284,2 $\pm$ 17,5*#	377,5 $\pm$ 21,4#
Латентний період $\alpha$ -хвилі, мс	27,9 $\pm$ 1,1	34,9 $\pm$ 1,7*	33,1 $\pm$ 1,8	29,3 $\pm$ 2,7#
Латентний період $\beta$ -хвилі, мс	67,3 $\pm$ 1,8	74,3 $\pm$ 1,9*	71,5 $\pm$ 2,3	69,0 $\pm$ 1,6
Швидкість зміни амплітуди $\alpha$ -хвилі, мкВ/мс	-30,1 $\pm$ 2,7	-12,2 $\pm$ 1,1*	-16,7 $\pm$ 1,2*	-27,2 $\pm$ 1,8#
Осциляторні потенціали				
Латентний період потенціалу $W_2$ , мс	30,6 $\pm$ 1,2	43,5 $\pm$ 2,2*	40,7 $\pm$ 1,6*	31,3 $\pm$ 1,3#
Латентний період потенціалу $W_3$ , мс	39,5 $\pm$ 1,4	56,4 $\pm$ 2,7*	50,7 $\pm$ 2,5*	42,5 $\pm$ 1,7#
Амплітуда потенціалу $W_2$ , мкВ	67,2 $\pm$ 4,8	13,4 $\pm$ 1,0*	19,6 $\pm$ 1,2*#	44,8 $\pm$ 3,6*#
Амплітуда потенціалу $W_3$ , мкВ	85,3 $\pm$ 5,1	25,3 $\pm$ 2,2*	34,7 $\pm$ 2,5*#	56,3 $\pm$ 4,8*#

*Примітка.* \* —  $P < 0,05$  щодо показника в групі інтактних щурів; # —  $P < 0,05$  щодо показника у щурів із СТЗ-індукованим діабетом за відсутності лікування (метод ANOVA + тест Newman-Keuls).

42,8 % ( $P < 0,05$ ). Також суттєво зменшувалася амплітуда цих потенціалів — у 5,0 та в 3,37 рази щодо відповідних показників у групі контролю ( $P < 0,05$ ).

У групі щурів, яким застосовували антиоксиданти, амплітуда  $\beta$ -хвилі була вищою, ніж у групі щурів із застосуванням СТЗ без лікування, на 45,5 % ( $P < 0,05$ ) і одночасно залишалася меншою порівняно з показником у інтактних щурів на 35,0 % ( $P < 0,05$ ). При цьому в групі із застосуванням антиоксидантів у поєднанні з авастинном досліджуваний показник перевищував такий, що реєструвався в групі з одним лише застосуванням антиоксидантів, на 32,8 % ( $P < 0,05$ ) і залишався на 13,7 % меншим щодо аналогічного показника в інтактних щурів ( $P > 0,05$ ).

Латентний період  $\alpha$ -хвилі за умов застосування антиоксидантів залишався більш високим порівняно з інтактними щурами на 9,3 % ( $P > 0,05$ ) і при цьому був зниженим порівняно з показником, який реєструвався у щурів із СТЗ-індукованим діабетом за відсутності лікування на 12,6 % ( $P > 0,05$ ). При поєднаному використанні антиоксидантів і авастину до-

сліджуваний показник був вищим, ніж у інтактних щурів, на 1,1 % ( $P > 0,05$ ) та залишався меншим, ніж у щурів з діабетом без лікування на 19,2 % ( $P < 0,05$ ). Латентний період  $\beta$ -хвилі за умов використання антиоксидантів перевищував відповідний показник у групі інтактних щурів на 6,2 % і при цьому залишався меншим, ніж у щурів із СТЗ-індукованим діабетом за відсутності лікування, на 3,8 % ( $P > 0,05$ ). Тим же часом, при поєднаному застосуванні антиоксидантів і авастину латентний період  $\beta$ -хвилі зменшувався порівняно з показником у групі з використанням СТЗ за відсутності лікування на 7,1 % ( $P > 0,05$ ).

Швидкість зміни амплітуди  $\alpha$ -хвилі під впливом антиоксидантів зростала порівняно з показником у групі щурів з діабетом без лікування на 36,9 % ( $P > 0,05$ ) і при цьому залишалася меншою щодо показника у групі інтактних щурів на 44,5 % ( $P < 0,05$ ). Водночас за умов поєднаного застосування антиоксидантів й авастину досліджуваний показник був більшим, ніж у групі нелікованих щурів, у 2,2 рази ( $P < 0,05$ ), а щодо аналогічного показника в ін-

тактних щурів залишався нижчим на 9,7 % ( $P > 0,05$ ).

Дослідження характеристик осциляторних потенціалів засвідчило, що латентний період  $W_2$  у групі тварин з використанням антиоксидантів був меншим, ніж у щурів із застосуванням СТЗ за відсутності лікування, на 6,4 % ( $P > 0,05$ ) і залишався при цьому більшим порівняно з показником у інтактних щурів на 33,0 % ( $P < 0,05$ ). За умов поєднаного застосування антиоксидантів й авастину латентний період зменшувався щодо показника у нелікованих щурів на 28,1 % ( $P < 0,05$ ) і був більшим за аналогічний показник у групі інтактних щурів на 2,3 % ( $P > 0,05$ ).

Латентний період виникнення потенціалу  $W_3$  у групі щурів із використанням антиоксидантів зменшувався порівняно з показником у нелікованих щурів на 10,1 % ( $P > 0,05$ ) і залишався при цьому більшим, ніж у інтактних щурів, на 28,4 % ( $P < 0,05$ ). За умов поєднаного застосування антиоксидантів і авастину досліджуваний показник зменшувався порівняно з показником у нелікованих щурів на 24,6 % ( $P < 0,05$ ) і перевищував показник у інтактних щурів на 7,6 % ( $P > 0,05$ ). Слід



зазначити, що вказаний показник був меншим, ніж у групі з одним лише застосуванням антиоксидантів, на 16,2 % ( $P > 0,05$ ).

За умов використання антиоксидантів амплітуда  $W_2$  збільшувалася порівняно з показником у нелікованих щурів на 46,3 % ( $P > 0,05$ ) і при цьому залишалася меншою в 3,4 разу, ніж у інтактних щурів ( $P < 0,05$ ). Під впливом поєднаного застосування антиоксидантів і авастину амплітуда потенціалу  $W_2$  зростала в 3,3 разу порівняно з показником у нелікованих щурів ( $P < 0,05$ ), але була меншою, ніж у інтактних щурів, на 33,7 % ( $P < 0,05$ ). При цьому спостерігалися достовірні відмінності з групою щурів із одним тільки використанням антиоксидантів, у яких досліджуваний показник був в 2,3 разу меншим ( $P < 0,05$ ).

Амплітуда потенціалу  $W_3$  у щурів із застосуванням антиоксидантів зростала порівняно з показником у нелікованих щурів в 1,4 разу ( $P < 0,05$ ) і залишалася при цьому в 2,5 разу меншою порівняно з показником у інтактних щурів ( $P < 0,05$ ). При поєднаному застосуванні антиоксидантів і авастину величина досліджуваного потенціалу збільшувалася порівняно з показником у групі нелікованих тварин в 2,2 разу ( $P < 0,05$ ) і при цьому була також меншою, ніж у інтактних щурів, на 34,0 % ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умов формування СТЗ-індукованого діабету у щурів спостерігалися порушення ЕРГ-показників. Так, зокрема, реєструвалося подовження латентності  $\beta$ -хвилі, зменшення її амплітуди, швидкість зміни амплітуди  $\alpha$ -хвилі також суттєво зменшувалася. Крім того, осциляторні потенціали  $W_2$  та  $W_3$  характеризувалися збільшенням латентного періоду їх виникнення та зменшенням амплітуди. Подібні порушення відповідають типовому характеру їх

виникнення за умов відтворення СТЗ-індукованого діабету [3; 4; 7]. В основі подібних порушень можуть знаходитися викликані надмірною продукцією вільних радикалів зниження функції нейронів, демієлінізація аксонів нейронів, а також дегенеративні зміни з боку самих нейронів. Типовий характер патогенетичних механізмів зумовлює подібні порушення викликаних потенціалів у кірковій зоні зорового аналізатора [4].

Застосування альфа-ліпоевояї кислоти, яка спричинює підвищення внутрішньоклітинного синтезу глутатіону [8], запобігає виникненню відповідних порушень з боку ЕРГ-показників у щурів з модельованим цукровим діабетом. Цей факт вказує на патогенетичну роль саме надмірної продукції перекисних сполук у виникненні відповідних порушень.

З другого боку, застосування антиоксидантної терапії на тлі використання авастину, який призводить до зменшення вмісту фактора росту судин VEGF [5], супроводжувалося потенціюванням позитивних терапевтичних впливів. Подібні ефекти потенціювання можуть пояснюватися здатністю авастину запобігати нейродегенеративним змінам, які виникають при надмірній проліферації судин мікроциркуляторного русла [6].

## Висновки

1. Розвиток ретинопатії за умов відтворення стрептозоточин-індукованого діабету характеризується подовженням латентного періоду та зменшенням амплітуди  $\beta$ -хвилі, зниженням швидкості зміни амплітуди  $\alpha$ -хвилі, а також збільшенням латентності та зменшенням амплітуди осциляторних потенціалів  $W_2$  та  $W_3$ .

2. Застосування альфа-ліпоевояї кислоти (20,0 мг/кг, в/очер) запобігає діабет-провокованим електроретинографічним проявам, і цей ефект

посилюється внутрішньовітральним застосуванням авастину (0,5 мг).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантний ефект природних поліфенольних комплексів винограду у сітківці ока щурів із цукровим діабетом, індукованим стрептозоточином / А. Р. Гнатуш, В. Р. Дрель, А. Я. Яланецький [та ін.] // *Studii Biologica*. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 61–72

2. Кресюн Н. В. Патологіологічні механізми формування діабетичної ретинопатії та обґрунтування підходів до її терапії / Н. В. Кресюн // *Інтегративна антропологія*. – 2013. – № 1 (21). – С. 43–48.

3. Acetyl-L-carnitine corrects electretinographic deficits in experimental diabetes / S. Lowitt, J. I. Malone, A. Salem [et al.] // *Diabetes*. – 1993. – Vol. 42. – P. 1115–1118.

4. An electrophysiological method for detecting diabetic retinopathy in rats / S. Sato, S. Sugimoto, T. Ando, H. Miyajima // *Chiba Folia Pharmacologica Japonica*. – 1984. – Vol. 84, N 6. – P. 509–517.

5. Antioxidant or neurotrophic factor treatment preserves function in a mouse model of neovascularization-associated oxidative stress / M. I. Dorell, E. Aguilar, R. Jacobson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, N 3. – P. 611–623.

6. Avastin treatment reduces retinal neovascularization in a mouse model of retinopathy of prematurity / R. Rabino-witz, A. Priel, M. Rosner [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2012. – Vol. 37, N 7. – P. 624–629.

7. Development of electretinographic alterations in streptozotocin-induced diabetes in rats / H. Sakai, Y. Tani, E. Shirasawa [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 1995. – Vol. 27. – P. 57–63.

8. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state / P. S. van Dam, B. S. van Asbeck, J. F. Van Oirschot [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31, N 5. – P. 417–424.

9. Kozak W. M. Quantitative electretinography in rats / W. M. Kozak, L. G. Deneault, J. F. Osborn // *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* – 1982. – Vol. 31. – P. 59–65.

## REFERENCES

1. Gnatush A.R., Drel V.R., Yalanetsky A.Ya. et al. Antioxidant effect of natural grape polyphenol complexes in retina of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Studii Biologica. Studii Biologica* 2011; 5 (2): 61-72



2. Kresyun N.V. Pathophysiological mechanisms of diabetic retinopathy formation as a basis of the approaches to its treatment. *Integrative Anthropology* 2013; 1 (21): 43-48.

3. Lowitt S., Malone J.I., Salem A. et al. Acetyl-L-carnitine corrects electroretinographic deficits in experimental diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 1115-1118.

4. Sato S., Sugimoto S., Ando T., Miyajima H. An electrophysiological method for detecting diabetic retinopathy in rats. *Chiba Folia Pharmacologica Japonica* 1984; 84 (6): 509-517.

5. Dorrell M.I., Aguilar E., Jacobson R. et al. Antioxidant or neurotrophic factor treatment preserves function in a mouse model of neovascularization-associated oxidative stress. *J Clin Invest* 2009; 119 (3): 611-623.

6. Rabinowitz R., Priel A., Rosner M. et al. Avastin treatment reduces retinal neovascularization in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Curr. Eye Res* 2012; 37 (7): 624-629.

7. Sakai H., Tani Y., Shirasawa E. et al. Development of electroretinographic alterations in streptozotocin-

Induced diabetes in rats. *Ophthalmic Res* 1995; 27: 57-63.

8. Van Dam P.S., Van Asbeck B.S., Van Oirschot J.F. et al. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur. J. Clin. Invest* 2001; 31 (5): 417-424.

9. Kozak W.M., Deneault L.G., Osborn J.F. Quantitative electroretinography in rats. *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser* 1982; 31: 59-65.

Надійшла 10.04.2014

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 618.14-006.36

В. М. Запорожан, С. М. Непорада

## ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36

В. Н. Запорожан, С. М. Непорада

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Целью исследования была оценка факторов риска развития миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Показано, что в условиях гинекологического стационара ГУ «Дорожная больница» ГП «Одесская железная дорога» миома матки по частоте в структуре обращений занимает третье место после воспалительных процессов придатков матки и эндометриоза. Наиболее частая локализация миомы — интерстициальная, при этом в 49,8 % случаев опухоль локализуется в теле матки. К основным факторам риска возникновения миомы относятся гормональный дисбаланс, возраст до 45 лет и наследственная предрасположенность.

**Ключевые слова:** миома матки, диагностика, факторы риска.

UDC 618.14-006.36

V. M. Zaporozhan, S. M. Neporada

**RISK FACTORS FOR UTERINE FIBROIDS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Uterine fibroids and their complications remain one of the main reasons for surgical interventions in gynecological practice in all developed countries. The frequency of this pathology in the structure of gynecological diseases is high and comprise by different authors data, from 10 to 27%, the results of autopsies of about 50%, according to U.S. researchers more than 70%.

Approximately 30–45 % of cases of uterine fibroids are diagnosed in women of reproductive age: 15–17 % in women older than 30 years, and 30–35% at the premenopausal age. Recently there was determined a trend towards the rejuvenation of the disease. After 30 years the risk of uterine fibroids increases to 70–80 %, and the incidence continues to be very common pathology in women in the perimenopause period. However, it is impossible to determine the true incidence due to asymptomatic course in more than 70 % of uterine fibroids.

The study was aimed to evaluate risk factors for uterine fibroids in women of reproductive age.

The research was conducted at the SI “Road Hospital” of SE “Odessa Railway” during 2008–2013. There was conducted a retrospective analysis of medical records of women of reproductive age suffering from uterine fibroids (code ICD-10 D25). Statistical analysis performed using the software Statistica 7.0 (USA).

**Results of research.** Retrospective analysis showed that during 5 years in the hospital there were observed 1982 women with uterine fibroids. Overall, uterine fibroids rank third position after inflammation of the uterus and endometriosis in the structure of gynecological diseases registered in the Odessa Railway Hospital.

Clinical signs of uterine fibroids varied and depend on the location and size of the tumor, presence of degenerative processes in the nodes, the duration of the disease. The most common cases (80.8%) are associated with menstrual dysfunction (menorrhagia, metrorrhagia), which led to anemia. In 23.3% of cases there was pain, which was due to rapid growth or large uterine fibroid, distortion of junction, thrombosis of blood vessels that nourish capsule of myoma node, as well as delivering submucosal node or its necrosis.

The important role in clinical uterine fibroids played reproductive disorders (infertility, miscarriage, complications during childbirth and the postpartum period), which occurred in 50.4 % of women. Impaired function of adjacent organs (increased frequency of urination, urinary retention, pyelonephritis, hydronephrosis, constipation) occurred in 5.9% of patients. The relatively infrequent occurrence had manifestations of myelopathic and radiculopathic syndrome that developed with increasing tumor size greater than 14-week gestation (1.5% of cases). Myelopathic syndrome manifested with weakness and heaviness in the legs, paresthesia. Radiculopathic syndrome developed as a result of compression of the uterus, pelvic nerve plexus or certain nerves that lead to the occurrence of pain in the lumbosacral region and lower limbs, disturbance of sensitivity as paresthesias or hyperpatias.

It is shown that in a gynecological hospital of Odessa railway the leiomyoma takes the third place after uterine inflammation and endometriosis in the structure of gynecological pathology. The most frequent localization is an interstitial fibroid, while in 49.8 % of cases the tumor is localized in the corpus uteri. The main risk factors for fibroids are hormonal imbalance, age of 45 years and genetic predisposition.

**Key words:** uterine fibroids, diagnosis, risk factors.



Міома матки та її ускладнення залишаються однією з головних причин оперативних втручань у гінекологічній практиці в усіх розвинених країнах. Частота даної патології у структурі гінекологічних захворювань висока і становить, за даними різних авторів, від 10 до 27 %, за результатами автопсії близько 50 %, а за даним дослідників у США — понад 70 % [1–4].

Близько 30–45 % випадків міоми матки діагностують у жінок репродуктивного віку: 15–17 % — після 30 років, і у 30–35 % жінок, що досягли пременопаузального віку [1; 2; 5]. Останнім часом відзначається тенденція до омолодження захворювання. Після 30 років ризик виникнення міоми матки зростає до 70–80 % і захворюваність продовжує залишатися досить частою патологією у перименопаузі [5; 6]. Однак неможливо визначити її справжню частоту у зв'язку з асимптомним, до певного часу, перебігом більш ніж 70 % міом матки [1; 2; 5].

Відповідно до сучасних уявлень, міома матки — це доброякісна, моноклональна, добре відмежована капсулована гладком'язова пухлина, яка росте з незрілих міоцитів судинної стінки матки. Достойно етіологія виникнення міоми невідома, але вважають, що до пухлинної трансформації незрілих міоцитів призводять соматичні мутації клітин після перенесених і супровідних гормональних порушень, нейроендокринно-обмінних і запальних захворювань, а також гіпоксичні, дистрофічні та травматичні ушкодження матки внаслідок внутрішньоматкових втручань [1–3; 5; 6].

Факторами ризику розвитку міоми матки є спадкова схильність, хронічні гінекологічні й екстрагенітальні захворювання, вплив несприятливих чинників довкілля. Внаслідок збою нейроендокринної регуляції може різко змінюватися співвідношення гонадотропних і статевих гормонів. При цьому є ймовірним розвиток тривалого підвищення рівня естрогенів і порушення ритму їх секреції.

Це може викликати гіперпластичні процеси в міометрії і тим самим сприяти розвитку новоутворень. Існує також й місцева продукція естрогенів у міоматозному вузлі, що, в свою чергу, може підтримувати подальший розвиток пухлинного процесу незалежно від яєчникових гормонів, забезпечуючи свого роду автономність пухлинного росту [1; 2; 5].

Останім часом розглядається теорія, згідно з якою в патогенезі міоми матки поряд з естрогенами бере участь прогестерон, що підсилює міотичну активність клітин міометрія протягом лютеїнової фази. У міомі кількість прогестеронових рецепторів перевищує їх вміст у звичайному міометрії. Ця особливість концентрації рецепторів робить міому за своїми властивостями більш близькою до ендометрія, ніж до міометрія. Це, можливо, і є причиною зростання міоматозних вузлів, притому що звичайна м'язова тканина матки залишається незмінною, при однаковому рівні гормонів у крові [1; 5]. Втім, незважаючи на успіхи у дослідженні етіопатогенезу міоми, питання про силу впливу тих чи інших факторів ризику при детермінації виникнення міоматозного вузла залишається відкритим.

**Метою** дослідження була оцінка факторів ризику розвитку міоми матки у жінок репродуктивного віку.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведене на базі ДЗ «Дорожня лікарня» ДП «Одеська залізниця» протягом 2008–2013 рр. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації жінок репродуктивного віку, що страждали на міому матки (код за МКХ-10 D25). Статистична обробка виконана за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (США) [7].

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Як показав ретроспективний аналіз, за 5 років у стаціо-

нар звернулися 1982 жінки з міомою матки. Загалом в умовах гінекологічного стаціонару Одеської залізниці міома за частотою у структурі звернень посідає третє місце після запальних процесів придатків матки та ендометріозу.

Клінічні прояви міоми матки варіювали і залежали від локалізації та величини пухлини, наявності дегенеративних процесів у вузлах, тривалості захворювання. Найчастіше (80,8 %) траплялися і рано виникали симптоми, пов'язані з порушенням менструальної функції у вигляді менорагії, метрорагії, що призводили до анемізації. У 23,3 % випадків був присутній больовий синдром, який пояснювався швидким ростом або великими розмірами міоми матки, перекручення ніжки вузла, тромбозом судин, що живлять капсулу міоматозного вузла, народженням підслизового вузла або його некрозом.

Важливу роль у клініці міоми матки відігравали порушення репродуктивної функції (безплідність, невиношування вагітності, ускладнений перебіг пологів і післяпологового періоду), які виявлялися у 50,4 % жінок. Порушення функції суміжних органів (збільшення частоти сечовипускання, затримка сечі, пієлонефрит, гідронефроз, запори) виникали у 5,9 % пацієнток. Відносно нечастим явищем були прояви мієлопатичного та радикулалгічного синдрому, які розвивалися при збільшенні розмірів пухлини більше ніж 14 тиж. вагітності (1,5 % випадків). Мієлопатичний синдром проявлявся слабкістю і важкістю у ногах, парестезіями, які починалися через 10–15 хв ходьби і зникали після короточасного відпочинку. У генезі цього синдрому основним механізмом є спінальна ішемія. Радикулалгічний синдром розвивався внаслідок стискання маткою нервових сплетень малого таза або окремих нервів, що призводило до виникнення болю у попереково-крижовій ділянці та нижніх кінцівках, порушення чутли-





вості у вигляді парестезій або гіперпатії.

Втім, у 9,2 % випадків міома матки була виявлена випадково, при повній відсутності суб'єктивної симптоматики, під час планових диспансерних оглядів. Основними діагностичними інструментами при цьому були УЗД та бімануальний гінекологічний огляд. В окремих випадках (при субмукозних пухлинах) діагноз був встановлений при гістероскопії, яка виконувалася при підозрі на іншу гінекологічну патологію.

У структурі захворювання переважали субсерозна та інтрамуральна локалізація (38,9 та 53,5 %). Субсерозно-інтерстиційна локалізація відзначалася у 12,6 %, у 4 випадках — інтралігаментарне розташування вузла. Частота виявлення субмукозних вузлів не перевищувала 4,6 %. У тілі матки вузли локалізувалися у 61,8 % випадків, у нижньому сегменті — у 4,0 %, в ділянці дна матки — у 34,2 %. Вузли діаметром 2–3 см траплялися у 195 (9,8 %) жінок, 3–7 см — у 773 (39,0 %), 7–10 см у 987 (49,8 %), а вузли більшого розміру — у 27 (1,4 %) пацієнток. Тривалість захворювання становила від 1 до 12 років. У 439 (22,1 %) жінок була проведена міомектомія лапароскопічним доступом, у 684 (34,5 %) — лапаротомним. Лапароскопічним доступом оперували поодинокі та множинні міоми з субсерозною локалізацією, а також міоми з інтрамурально-субсерозним розташуванням, з ознаками центрипетального росту і діаметром вузлів не більше 10 см. Лапаротомний доступ використовували переважно при вузлах більшого розміру. Конверсія лапароскопічного втручання у лапаротомне відбулася у 7 (0,4 %) випадках. Основними показаннями для міомектомії були мено-, метропегії, дисменорея, безплідність, звичне невиношування, швидкий рост міоми у жінок з нералізованою дітородною функцією, а також поєднання цих факторів.

При з'ясуванні ролі різних факторів ризику у розвитку міоми визначене таке (табл. 1). Найбільш значущим фактором в генезі міоми є наявність гормонального дисбалансу, зумовленого хронічними гінекологічними й екстрагенітальними, зокрема ендокринологічними, захворюваннями. Крім того, велике значення мали інші причини патологічної регенерації міометрія, ушкодженого в результаті запальних змін, внутрішньоматкових втручань, травматичних пологів тощо. Надмірна маса, постійні стреси, зайва інсоляція, вживання гормональних (при ранній пре-

скрибції — у віці до 18 років) та використання внутрішньоматкових контрацептивів також є значущими факторами ризику.

У 5,4 % жінок міома виникла на тлі гіперпролактинемії. Ймовірними механізмами розвитку пухлини є стимулювальний вплив пролактину на проліферацію міоцитів шляхом активації каскаду мітоген-активованих кіназ (МАРК), які відповідають на позаклітинні стимули (мітогени), МАРК регулюють багатоклітинні процеси (експресію генів, розподіл, диференціювання й апоптоз) і залучені до роботи багатьох не-

Таблиця 1

**Значущість факторів ризику міоми матки**

Фактор	ВШ	Ді 95 %
Спадкова схильність	2,2	1,6–2,8
Психоемоційний стрес	1,4	1,2–1,6
Надмірна маса	1,9	1,3–2,5
Вік до 45 років	2,3	2,0–2,7
Вік до 30 років	0,9	0,7–1,1
Вегетаріанська дієта	0,4	0,3–0,6
Активний спосіб життя	0,3	0,2–0,4
Артеріальна гіпертензія	1,6	1,1–2,1
Куріння	2,2	1,6–2,8
Раннє менархе	1,3	0,9–1,7
Пізнє менархе	1,2	0,9–1,5
Ранній початок статевого життя	1,1	1,0–1,4
Рання прескрибція гормональних контрацептивів	1,3	1,1–1,5
ВМС	1,7	1,3–2,1
Низький паритет	1,2	1,0–1,5
Артифіціальні аборти	1,9	1,5–2,3
Виробничі шкідливості	1,5	1,1–1,9
Кесарів розтин	1,3	1,0–1,5
Оперативні втручання на органах малого таза	1,2	0,9–1,4
Гіперпролактинемія	3,2	2,1–4,3
Цукровий діабет	1,7	1,1–2,3
Гіпотиреоз	3,1	2,0–4,3
Вегетативна дисфункція	1,2	0,6–1,7
Доброякісні дисплазії молочної залози	1,3	0,8–1,9
Гіперпластичні процеси ендометрія	2,8	1,9–3,8
Недостатність лютеїнової фази	2,4	1,1–3,5
Ендометріоз	1,4	1,1–1,6
Хронічні запальні процеси придатків матки	3,4	1,7–5,1
Зайва інсоляція	1,2	0,7–1,5
Проживання в екологічно несприятливому регіоні	1,3	0,8–1,5



ядерних білків — продуктів онкогенів. Позаклітинні стимули ведуть до активації MAPK через сигнальний каскад, який складається з MAPK, MAP2K і MAPKKK (MAP3K): MAP3K активується позаклітинними стимулами і фосфорилує MAP2K, потім MAP2K фосфорилуванням активує MAPK. Загалом, активація протеїнкіназ, що беруть участь у MAPK-каскадах, може відбуватися найрізноманітнішими шляхами — через фосфорилування, зв'язування із структурними білками, зв'язування з ГТФазами, а також через частковий протеоліз (відщеплення структурного домену). Різноманітність учасників цих каскадів і зв'язків між ними зумовлює численність клітинних реакцій у відповідь на різні дії, створює позитивні і негативні зворотні зв'язки [3].

Відповідно до наших спостережень, підвищувався ризик утворення міоми й при гіпотиреозі (ВШ=3,1; ДІ 95 % 2,0–4,3).

Таким чином, проведено дослідження дає змогу дійти таких **висновків**:

1. В умовах гінекологічного стаціонару Одеської залізниці

міома за частотою у структурі звернень посідає третє місце після запальних процесів придатків матки й ендометріозу.

2. Найчастішою локалізацією міоми є інтерстиціальна, причому у 49,8 % випадків пухлина локалізується в тілі матки.

3. Основними факторами ризику виникнення міоми є гормональний дисбаланс, вік до 45 років і спадкова схильність.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дикарева Л. В. Клинико-диагностические аспекты быстрорастущей миомы матки / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова // Проблемы репродукции. — 2008. — № 6. — С. 20–25.

2. *Некоторые аспекты этиологии и патогенеза миомы матки* / А. Н. Рымашевский, Е. С. Никитина, Ю. Л. Набока [и др.] // Валеология. — 2013. — № 1. — С. 54–58.

3. *Not every recurrent pelvic mass in a female is a leiomyoma* / A. Ndzungue, M. Mora, S. Iqbal [et al.] // Am J Med Sci. — 2013. — Vol. 345 (1). — P. 72–74.

4. *Parker W. H. Fibroids and pregnancy outcomes.* / W. H. Parker, D. L. Olive, E. A. Pritts // Fertil Steril. — 2012. — Vol. 98 (1). — e13.

5. *Association of race, age and body mass index with gross pathology of uterine fibroids* / A. B. Moore, G. P. Flake, C. D. Swartz [et al.] // J. Reprod Med. — 2008. — Vol. 53 (2). — P. 90–96.

6. *Metwally M. Surgical treatment of fibroids for subfertility* / M. Metwally, Y. C. Cheong, A. W. Horne // Cochrane Database Syst Rev. — 2012. — Vol. 11. — CD003857.

7. *Керівництво до користування програмою Statistica* [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://statosphere.ru/books-arch/statistica-books/87-full-ref.html>

#### REFERENCES

1. *Dikareva L.V., Shvarev E.G., Ayupova A.K. Clinical-diagnostic issues of fast growing uterine myoma. The problems of reproduction* 2008; 6: 20-25.

2. *Rymashevsky A.N., Nikitina E.S., Naboka Yu.L. et al. Some issues of etiology and pathogenesis of uterine fibroids. Valeology* 2013; 1: 54-58.

3. *Ndzungue A., Mora M., Iqbal S. et al. Not every recurrent pelvic mass in a female is a leiomyoma. Am J Med Sci* 2013; 345 (1): 72-74.

4. *Parker W.H., Olive D.L., Pritts E.A. Fibroids and pregnancy outcomes. Fertil Steril* 2012; 98 (1): e13.

5. *Moore A.B., Flake G.P., Swartz C.D. et al. Association of race, age and body mass index with gross pathology of uterine fibroids. J Reprod Med* 2008; 53 (2): 90-96.

6. *Metwally M., Cheong Y.C., Hore A.W. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD003857.

7. *The guideline for users of the software Statistica. Retrieved from: http://statosphere.ru/books-arch/statistica-books/87-full-ref.html*

Надійшла 21.01.2014

УДК 617.51-003.215

А. О. Мирзоян<sup>1</sup>, Д. А. Патрикян<sup>1</sup>, М. А. Егунян<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИМОЗГОВОЙ ГЕМАТОМЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

<sup>1</sup> РМЦ «Армения», Ереван, Республика Армения

<sup>2</sup> МЦ «Эребуни», Ереван, Республика Армения

УДК 617.51-003.215

А. О. Мирзоян<sup>1</sup>, Д. А. Патрикян<sup>1</sup>, М. А. Егунян<sup>2</sup>

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИМОЗГОВОЙ ГЕМАТОМЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

<sup>1</sup> РМЦ «Армения», Ереван, Республика Армения

<sup>2</sup> МЦ «Эребуни», Ереван, Республика Армения

**Цель работы** — изучить особенности клинического течения внутримозговой гематомы при изолированной черепно-мозговой травме (ЧМТ), выявить факторы, влияющие на исход внутримозговой гематомы при хирургическом лечении. Изучались истории болезней 188 оперированных пациентов с изолированной ЧМТ, проведен ретроспективный анализ. Из 188 оперированных больных у 14 была обнаружена внутримозговая гематома.



У больных с изолированной ЧМТ в течение 10–12 ч может формироваться внутримозговая гематома, увеличиться степень выраженности зоны отека головного мозга, что является плохим прогностическим радиологическим симптомом. На процессе лечения отрицательно отражаются тяжелое состояние больного при поступлении, разные стадии декомпенсации клинического течения ЧМТ, старческий возраст, отсутствие лечения в догоспитальном периоде, затянутость срока операции более 1–2 ч после поступления, развитие в послеоперационном периоде мозговых и внемозговых осложнений, в частности, очага энцефаломалации, менингоэнцефалита и легочных осложнений.

**Ключевые слова:** внутримозговая гематома, черепно-мозговая травма, факторы.

UDC 617.51-003.215

A. O. Mirzoyan<sup>1</sup>, D. A. Patrtikyan<sup>1</sup>, M. A. Yegunyan<sup>2</sup>

#### THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND FACTORS INFLUENCING THE OUTCOMES OF SURGERY ISOLATED TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMATOMA

<sup>1</sup> Republic Medical Center "Armenia", Yerevan, Armenian Republic

<sup>2</sup> MC "Erebuni", Yerevan, Armenian Republic

The aim of the work is to study the peculiarities of the clinical course and to identify factors influencing the outcomes of surgery isolated traumatic intracerebral hematoma. The retrospective analysis was performed. There were studied 188 medical records of patients with isolated traumatic brain injury (ITBI), who operated in various hospitals of Republic of Armenia. Intracerebral hematoma (IH) was detected in 14 patients.

**Conclusions:** Intracerebral hematoma is rare in patients who suffered from ITBI. IH has severe clinical course: disability and mortality occur in a great number of cases. The contusion focus of brain injury found by CT scan in the first hours after the injury can be formed to IH with spread zones of brain edema for 10–12 hrs, that is a poor predictor of radiological symptom. There are many factors negatively affecting IH outcomes, they are severe condition of patients admitted in different stages of clinical decompensation, elderly age, lack of treatment in the pre-hospital period, delayed operation for more than 2 hrs after admission, cerebral and extracerebral complications, in particular, focus of encephalomalacia, meningoencephalitis and pulmonary complications.

**Key words:** intracerebral hematoma, brain, injury, factors.

## Введение

Образование внутричерепных гематом в 25–45 % случаев осложняет течение тяжелой, в 3–12 % — среднетяжелой и в 1 случае из 500 — легкой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [2]. В США ежегодно оперируются около 100 000 человек с внутричерепными гематомами и, по данным M. R. Bullock (2002), до 60 % пациентов при этом умирают или остаются глубокими инвалидами [5]. Среди погибших вследствие тяжелой ЧМТ внутримозговые гематомы (ВГ) обнаружены в 35 % случаев [4]. Если до недавнего времени удельный вес ВГ в структуре ЧМТ составлял 0,3–3,8 % [3; 10], а среди травматических внутричерепных гематом 8–20 % [1; 10], то с использованием компьютерной томографии (КТ) он существенно вырос — соответственно до 1,1–13 % и до 9,5–31 % [7; 9] и даже 40 % [8]. Среди множества проблем лечения были выделены: выбор оптимальной хирургической тактики в острейшем периоде ЧМТ, особенно на фоне нестабильных показа-

телей гемодинамики; дискуссионный вопрос об объеме удаления очаговых поврежденных вещества мозга, так как хирургическое вмешательство при таких повреждениях часто вызывает дополнительную травматизацию мозга [2; 6].

Исходя из вышесказанного, нами поставлена **цель:** изучить особенности клинического течения ВГ при изолированной ЧМТ, выявить факторы, влияющие на исход ВГ при хирургическом лечении.

## Материалы и методы исследования

Исследования проводили в различных больницах Республики Армении в 2007–2011 гг. Изучались истории болезней 188 оперированных пациентов с изолированной ЧМТ. Проведен ретроспективный анализ. В итоге процентного расчета из 188 оперированных больных у 14 (7,4 %) была обнаружена ВГ. Для описания особенностей клинического течения ВГ у больных мы пользовались классификацией ЧМТ, согласно которой различают пять стадий: клиническая компенсация, субкомпенсация,

умеренная декомпенсация, грубая декомпенсация, терминальная стадия. Больные с ВГ поступили на трех разных клинических стадиях: субкомпенсационной — 3 (21,4 %) человека, умеренно декомпенсационной — 4 (28,6 %), грубо декомпенсационной — 7 (50 %).

## Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения факторов, влияющих на исход ВГ при хирургическом лечении, условно определили два вида исходов: положительный и отрицательный. Положительным считается такой исход, при котором больные выписываются без всяких грубых неврологических расстройств. В результате отрицательных исходов больные или умерли, или были выписаны с неврологическим дефицитом, приведшим к инвалидности. Умерли 6 (42,9 %) человек, 2 (50 %) из которых поступили на стадии умеренной декомпенсации, 4 (57,1 %) — на стадии грубой декомпенсации. С неврологическим дефицитом, приводящим к инвалидности, были выписаны 4 (28,6 %) человека,



1 (33,3 %) из которых находился на стадии умеренной декомпенсации, а 2 (28,6 %) — на стадии субкомпенсации; 10 (71,4 %) больным было до 60 лет, из них у 6 (60 %) зарегистрирован отрицательный исход; 4 (28,6 %) больных были в возрасте 60 лет и больше, из них у 4 (100 %) — отрицательный исход.

На догоспитальном этапе лечение не получили 6 (42,9 %) больных, из них у 5 (83,3 %) констатирован отрицательный исход. Диагноз установлен в результате КТ-исследования головного мозга, проведенного в течение 36 ч после поступления больных. У 10 (71,4 %) больных в день поступления КТ-исследованием была установлена ВГ, у 4 (28,6 %) больных — очаг ушиба головного мозга, где в динамике сформировалась ВГ. Зона отека головного мозга стала наиболее выраженной, что обнаружено в течение 18–24 ч. У всех четырех больных отмечен отрицательный исход.

В течение 1–2 ч после поступления оперированы 7 больных. Остальные 7 человек — после 3–36 ч, у 6 (85,7 %) из которых был отрицательный исход. По результатам КТ-исследования, выполненного после операции, были обнаружены увеличение зоны отека головного мозга, а также дислокация срединных структур головного мозга в 4 (28,6 %) случаях. У этих больных был отрицательный исход. Согласно результатам КТ-исследования, положительная динамика была отмечена у 3 (21,4 %) больных первой группы, у 2 (66,7 %) из них зарегистрирован отрицательный исход.

Осложнения, возникшие в послеоперационном периоде, разделили на две группы: мозговые и внемозговые, которые обнаружили при КТ, рентгенологическом и лабораторном исследовании в результате узкоспециализированных консультаций, патоморфологических исследований мозга умерших. Среди мозговых осложнений энцефаломалиция

была выявлена у 6 (42,9 %) больных, все они умерли. На основе клинических данных (неврологических симптомов, анализа спинномозговой жидкости и т. д.), у 1 (7,1 %) больного диагностировали менингоэнцефалит с отрицательным исходом.

Среди внемозговых осложнений пневмония развилась у 3 (21,4 %) больных. У них был отрицательный исход.

Внутричерепная гематома редко встречалась у оперированных больных с изолированной ЧМТ — в 14 (7,4 %) случаях. Травматическая ВГ имела тяжелое клиническое течение у 11 (78,6 %) больных: отмечалась высокая смертность — 6 (42,9 %) случаев и инвалидность после таких гематом — 7 (50 %). Случаи смертности почти одинаковы у больных, которые поступают на стадиях грубой или умеренной декомпенсации (50–57,1 %). Случаи же инвалидности встречаются у 25–33,3 % больных, поступивших на разных стадиях клинического течения ЧМТ. Наиболее неблагоприятно проходит лечение у больных в старческом возрасте — 60 лет и более из-за сокращения регенеративных свойств мозговой ткани — 4 (100 %) случая. Отсутствие лечения на догоспитальном этапе отрицательно повлияло на исход ВГ при хирургическом лечении в 5 (83,3 %) случаях.

Внутричерепная гематома травматического характера обнаруживается исключительно КТ-исследованием головного мозга. В первые часы получения травмы у больных с ЧМТ на месте очага ушиба головного мозга, обнаруженного КТ-исследованием в течение 12–24 ч, может сформироваться ВГ, также акцентироваться зона отека головного мозга, что способствует отрицательному исходу. Следовательно, у больных с ЧМТ при обнаружении очага ушиба головного мозга необходимо провести повторное КТ-исследование головного мозга в течение 10–12 ч. Больных с ВГ необходи-

мо оперировать в первые 2 ч после поступления, так как по истечении этого срока возрастает возможность развития отрицательного исхода — 6 (85,7 %) случаев.

В послеоперационном периоде КТ динамическое исследование проводилось лишь в половине случаев. Так, у 4 (28,6 %) больных обнаружено продолжительное увеличение зоны отека головного мозга, что является отрицательным показателем. Даже после КТ-исследования с положительной динамикой — 3 (21,4 %) больных — исходы в большинстве случаев могут стать отрицательными — 2 (66,7 %) случая. В 6 (42,9 %) случаях мозговых осложнений развитие очага энцефаломалиции приводило к летальному исходу. У 50–57,1 % больных, поступивших на стадиях грубой или умеренной декомпенсации, встречалось увеличение отека головного мозга, развитие синдрома дислокации, развитие очага энцефаломалиции, что завершалось смертью больного. У больных, оперированных по поводу ВГ, иногда может развиваться менингоэнцефалит — 1 (7,1 %) случай, что также отрицательно отражалось на исходе ВГ. В результате интенсивной терапии необходимо избежать не только мозговых, но и внемозговых осложнений, в частности легочных, которые встречались в 3 (21,4 %) случаях. Эти осложнения также негативно влияют на исход ВГ при хирургическом лечении.

## Выводы

1. У больных, оперированных по поводу изолированной ЧМТ, редко обнаруживается ВГ.

2. Внутричерепная гематома имеет тяжелое клиническое течение, высоки случаи инвалидности и смертности.

3. У больных с изолированной ЧМТ очаг ушиба головного мозга, обнаруженный в первые часы после травмы при проведении КТ-исследования головного мозга, в течение



10–12 ч может сформироваться ВГ, увеличиться степень выраженности зоны отека головного мозга, что является плохим прогностическим радиологическим симптомом.

4. На процессе лечения отрицательно отражаются тяжелое состояние больного при поступлении, разные стадии декомпенсации клинического течения ЧМТ, старческий возраст, отсутствие лечения на догоспитальном этапе, затянутость срока операции более 1–2 ч после поступления, развитие в послеоперационном периоде мозговых и внечерепных осложнений, в частности, очага энцефаломалиции, менингоэнцефалита и легочных осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Ю. В. Острые травматические внутричерепные гематомы / Ю. В. Исаков. – М. : Медицина, 1977. – 263 с.
2. Лебедев В. В. Неотложная нейрохирургия: рук. для врачей / В. В. Лебедев, В. В. Крылов. – М. : Медицина. – 2000. – 568 с.
3. Лихтерман Л. Б. Травматические внутричерепные гематомы / Л. Б. Лихтерман, Л. Х. Хитрин. – М. : Медицина. – 1973. – 295 с.

4. Adams J. H. Head injury / J. H. Adams // Greenfield's Neuropathology J. – 5th ed. ; eds J. H. Adams, L. M. Ducken. – London : Edward Arnold. – 1992. – P. 106–152.

5. *Surgical Management of Traumatic Brain Injury* / M. R. Bullock [et al.] // Brain trauma foundation, USA. – 2002.

6. Chang E. F. Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: risk factors for progression in the early post-injury period / E. F. Chang, M. Meeker, M. C. Holland // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 58. – P. 647–656.

7. Kuroiwa T. Conservative treatment for the acute stage traumatic intracranial hematoma / T. Kuroiwa, J. Kitamura, T. Ohta // Neurol.-Med. Chir. – 1985. – Vol. 25, N 3. – P. 181–186.

8. Kwiatkowski S. Traumatic acute intracranial haematoma : manual of neurosurgery / S. Kwiatkowski ; compiled by J. D. Palmer. – Glasgow : Churchill Livingstone, 1996. – 540 p.

9. Post traumatic intracerebral hematomas / B. Legros, F. Lapierre, P. Fourrier [et al.] // Agressologie. – 1988. – Vol. 7 (29), N 6. – P. 405–408.

10. Traumatic intracerebral hematomas. 72 cases surgically-treated / C. Rivano, M. Borzone, F. Carta, G. Michelozzi // J. Neurosurg. Sci. – 1980. – Vol. 24, N 2. – P. 77–84.

#### REFERENCES

1. Isakov Yu.V. Acute intracranial hematomas. M., Medicine, 1977. 263 p.

2. Lebedev V.V., Krylov V.V. Emergency neurosurgery: manual for physicians. M., Medicine, 2000, 568 p.

3. Likhтерman L.B., Khitrin L.Kh. Traumatic intracranial haematoma. Moscow, Medicine, 1973, p. 295.

4. Adams J.H. eds J.H. Adams and L.M. Ducken. Head injury, in Greenfield's Neuropathology, 5th ed., Edward Arnold, London 1992, pp. 106-152.

5. M. R. Bullock et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury. Brain trauma foundation, USA. 2002.

6. Chang E.F., Meeker M., Holland M.C. Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: risk factors for progression in the early post-injury period. Neurosurgery 2006; 58: 647-656.

7. Kuroiwa T., Kitamura J., Ohta T. Conservative treatment for the acute stage traumatic intracranial hematoma. Neurol. Med. Chir 1985; 25; 3: 181-186.

8. Kwiatkowski S. Traumatic acute intracranial haematoma in Manual of neurosurgery. Compiled by D.D. Palmer, Churchill Livingstone, Glasgow, 1996. 540 p.

9. Legros B., Lapierre F., Fourrier P. et al. Post traumatic intracerebral haematomas. Agressologie 1988. 7 (29); 6: 405-408.

10. Rivano C., Borzone M., Carta F., Michelozzi G. Traumatic intracerebral hematomas. 72 cases surgically treated. J. Neurosurg. Sci 1980; 24 (2): 77-84.

Поступила 22.01.2014

УДК 616.12-008.46+616.61]-036.12-06:616.155.194.8

Н. Г. Риндіна, П. Г. Кравчун, Г. Ю. Титова, В. В. Ніконенко\*, Я. М. Халтуріна\*

## ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ СТРУКТУР У ПАЦІЄНТІВ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

\* Харківська міська клінічна лікарня № 27, Харків, Україна

УДК 616.12-008.46+616.61]-036.12-06:616.155.194.8

Н. Г. Рындина, П. Г. Кравчун, А. Ю. Титова, В. В. Никоненко\*, Я. Н. Халтурина\*

## ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СТРУКТУР У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

\* Харьковская городская клиническая больница № 27, Харьков, Украина

Цель работы — оценка корреляционных структур с участием параметров метаболизма железа и эритропоэтина у пациентов с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности в зависимости от наличия и отсутствия хронической болезни почек.



Данные системного анализа свидетельствуют, что под влиянием хронической болезни почек у больных с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности, по сравнению с анемичными больными с хронической сердечной недостаточностью без хронической болезни почек, формируется принципиально иная (на 64,8 %) по корреляционной архитектонике детерминанта нарушений метаболизма железа, которая имеет полностью декомпенсированный характер.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, хроническая болезнь почек, метаболизм железа, эритропоэтин.

**UDC 616.12-008.46+616.61]-036.12-06:616.155.194.8**

**N. G. Ryndina, P. G. Kravchun, G. Yu. Tytova, V. V. Nikonenko\*, Ya. M. Halturina\***

**FEATURES OF CORRELATION STRUCTURES IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, DEPENDING ON THE PRESENCE OR ABSENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

*The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,*

*The Kharkiv Municipal Clinical Hospital N 27, Kharkiv, Ukraine*

Anaemia and renal dysfunction are the most frequent companions of chronic heart failure. Comorbidity of chronic kidney disease, chronic heart failure and anemia provided an opportunity to combine them into cardiorenal continuum. The etiology of anemia of chronic heart failure and chronic kidney disease is multifactorial and includes iron metabolic disturbances of functional and/or absolute character.

**Purpose** — evaluation of correlation structures involving iron metabolism parameters and erythropoietin in anemic patients with chronic heart failure, depending on the presence or absence of chronic kidney disease.

The study involved 188 anemic patients with chronic heart failure II-IV functional class due to ischemic heart disease. First group includes 100 patients with concomitant chronic kidney disease stage II–III, second group — without concomitant chronic kidney disease. Concentration of hepcidin, soluble transferrin receptor, ferritin, transferrin was determined by enzyme immunoassay. Data of system analysis shows that under the influence of chronic kidney disease in patients with anemia and chronic heart failure compared with anemic patients with chronic heart failure without chronic kidney disease, formed fundamentally different (by 64.8%) determinant of iron metabolism disorders according to correlation architectonics, which has completely decompensated character.

**Key words:** chronic heart failure, anemia, chronic kidney disease, iron metabolism, erythropoietin.

Анемія і ниркова дисфункція є найбільш частими супутниками хронічної серцевої недостаточності (ХСН), зумовлюють несприятливий перебіг ХСН і негативно впливають на прогноз у даній когорті хворих [5]. Синтропічність хронічної хвороби нирок (ХХН), ХСН і анемії надала можливість об'єднати їх до складу кардіоренального континууму [4]. У патогенезі формування анемії на тлі ХСН і ХХН беруть участь численні механізми. Розглядається роль функціонального і/або абсолютного залізодефіциту, порушення синтезу і/або чутливості рецепторів до еритропоєтину (ЕПО), наявності гемодилуції [2; 3; 7]. Дискусійним залишається питання щодо характеру взаємозв'язків між показниками метаболізму заліза (Fe) у пацієнтів з анемією на тлі ХСН у поєднанні з ХХН і без неї.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і є фрагментом теми НДР «Нейрогуморальні

ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостаточності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок й анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

**Мета роботи** — оцінка кореляційних структур за участі параметрів метаболізму Fe і ЕПО у пацієнтів з анемією на тлі ХСН залежно від наявності та відсутності ХХН.

**Матеріали і методи дослідження**

Обстежено 188 хворих на ХСН II–IV функціонального класу внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік — (71,42±8,66) року). В основну групу увійшли 100 анемічних хворих на ХСН, у яких діагностована ХХН. Групу порівняння становили 88 хворих з анемією на тлі ХСН без ознак ХХН. Із дослідження було виключено пацієнтів з гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, за-

хворюваннями, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовані напередодні або під час госпіталізації. Функціональний клас ХСН визначали за класифікацією NYHA. Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації гемоглобіну (Hb) у венозній крові менше 120 г/л для жінок і менше 130 г/л для чоловіків. Усім хворим виконано клінічний і біохімічний аналізи крові.

Функцію нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації, яку розраховували за допомогою формули Cockcroft–Gault. Імуноферментним методом визначали концентрацію розчинного рецептора трансферину (ррТф) (набір «Розчинний рецептор трансферину — ІФА–БЕСТ», «Вектор–Бест», Росія), феритину («Ferritin ELISA», DAI, США), гепсидину («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols», Peninsula Laboratories, LLC, США). Колориметрич-



ним методом визначали концентрацію Fe ("Liquick Cor — FERRUM", Cormay, Польща), загальну залізозв'язувальну здатність (3333) сироватки крові ("CORMAY IBC", Cormay, Польща). Концентрацію трансферину (Тф) визначали імунотурбидиметричним методом за допомогою набору реагентів "TRANS-FERRIN" (DIALAB, Австрія).

Коефіцієнт насичення Тф (КНТ) визначали як співвідношення рівня сироваткового Fe і рівня Тф. Показник КНТ чисельно відображає стан функціонуючого Fe. Індекс Тф/log феритину розраховували як співвідношення рівня розчинного рецептора трансферину і логарифма феритину [6]. Рівень індексу Тф/log феритину більше 1,7 розглядається як маркер залізодефіциту.

Середній об'єм еритроцитів (фл або мкм<sup>3</sup>) розраховували за формулою:

$$MCV = \frac{\text{гематокрит, \%}}{\text{кількість еритроцитів (млн)}} \cdot 10.$$

Середній вміст Hb в еритроцитах (пг) розраховували за формулою:

$$MCH = \frac{\text{Hb, г/100 мл}}{\text{кількість еритроцитів (млн)}}.$$

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета Statistica, версія 8.0. Наявність взаємозв'язків між досліджуваними показниками визначені за допомогою кореляцій Спірмена (r). Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Системний аналіз сукупностей досліджуваних ознак проводили методом кореляційних структур [1]. Для визначення ступеня лабілізації (синхронізації) зв'язків ознак структури визначали коефіцієнт лабілізації (КЛ) за формулою:

$$КЛ = \frac{n}{N(N-1)} \cdot 100 \%,$$

де n — сума зв'язків, утворених кожним елементом структури; N — кількість ознак структури.

Для оцінки якісної відмінності порівнюваних кореляційних структур (при однаковій інтегрованості структури можуть відрізнятися одна від одної харак-

тером зв'язків, створювати різні кореляційні портрети) проводився розрахунок показника кореляційної відмінності (ПКВ) за формулою:

$$ПКВ = \frac{H}{H+C} \cdot 100 \%,$$

де C — сума збіжних зв'язків порівнюваних структур; H — сума незбіжних зв'язків.

### Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 подано кореляційні структури показників метаболізму Fe у досліджуваних групах. При цьому КЛ, що визначає ступінь інтеграції кореляційної структури, був високим в обох групах і становив 64,8 % у хворих без ХХН і 54,9 % — у хворих із ХХН. Така висока інтеграція показників метаболізму Fe свідчить про високе функціональне напруження розглянутої біологічної системи [1]. Проте у хворих з анемією на тлі ХСН і ХХН інтеграція кореляційної структури виявилася достовірно нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих без ХХН, що вказує на явища «депресії» зв'язків, а значить, і

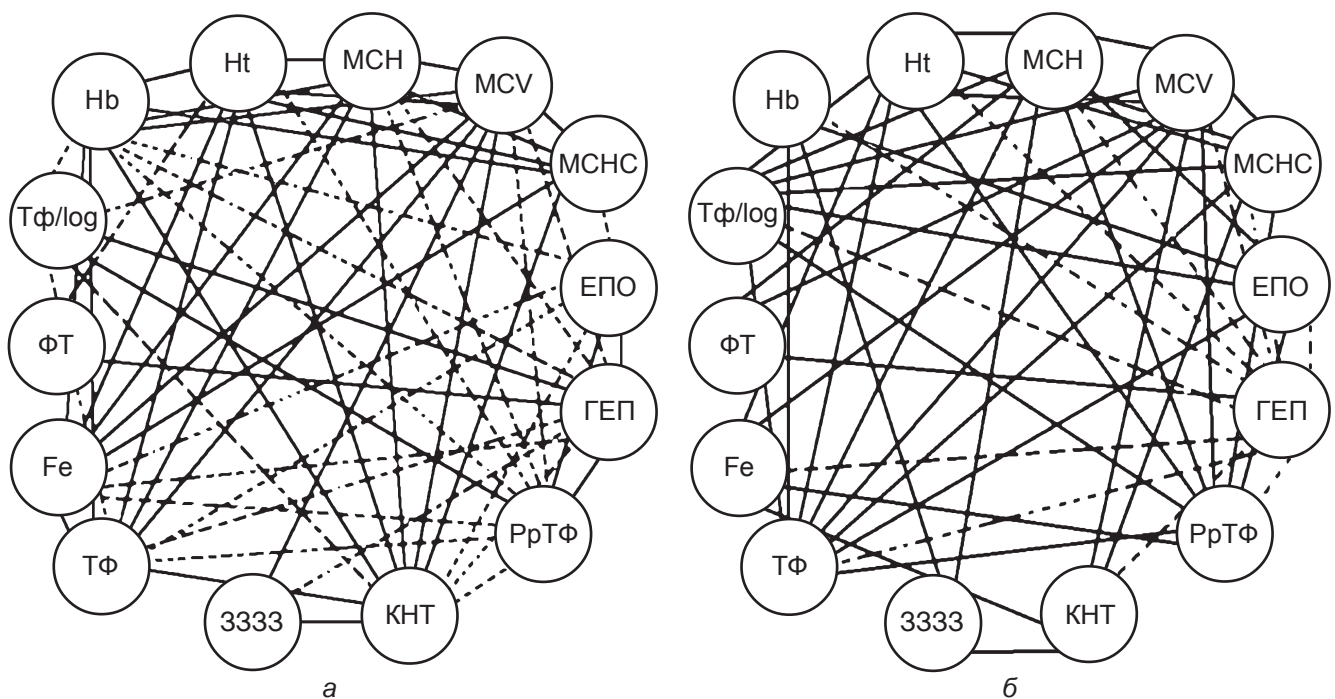


Рис. 1. Кореляційні структури показників метаболізму заліза у групах: а — анемічні хворі на ХСН без ХХН; б — анемічні хворі на ХСН із ХХН



входження метаболізму Fe в зону критичного функціонування [1]. Поряд з кількісними, важливі якісні характеристики кореляційних структур, тому що при однаковій кількості кореляцій вони можуть цілковито відрізнятися за характером. За результатами визначення «портретних» відмінностей кореляційних структур з допомогою ПКВ встановлено, що вони були значними і сягали 64,8 %. Ці дані свідчать про те, що поряд із функціональними відмінностями спостерігаються значні (на 64,8 %) розбіжності і в архітектоніці функціональних систем метаболізму Fe в групах. Останнє підтверджує наявність відмінностей між системоутворювальними ознаками порівнюваних кореляційних структур.

Під системоутворювальною ознакою розуміємо показник, який утворює найбільшу кількість кореляцій з іншими показниками. У хворих з анемією на тлі ХСН без ХХН роль системоутворювальної ознаки відіграє КНТ, який виявив кореляції з усіма показниками, окрім феритину. При цьому КНТ утворює прямі кореляції з гематокритом ( $r=0,63$ ;  $p<0,01$ ), МСН ( $r=0,58$ ;  $p<0,01$ ), МСВ ( $r=0,55$ ;  $p<0,01$ ), МСНС ( $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ), рівнем Hb ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ), Тф ( $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ), сироватковим Fe ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ), ЗЗЗЗ ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ) і зворотні зв'язки з ЕПО ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), вмістом ррТф ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), гепсидину ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ), індексом ррТф/лог феритину ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ).

Наведений характер кореляцій припускає, що у міру зниження рівня КНТ відзначається зниження гематокриту, МСН, МСНС, МСВ, рівня Hb у сироватці крові, Тф, сироваткового Fe, ЗЗЗЗ і збільшення вмісту ЕПО, гепсидину, ррТф та ін-

дексу ррТф/лог феритину. Отже, зниження функціонуючого пулу Fe, що супроводжується зниженням показників гемограми у відповідь на високі концентрації гепсидину, асоціюється з формуванням неефективного еритропоезу на тлі еритропоетинрезистентності. У кореляційній структурі у хворих з анемією на тлі ХСН і ХХН системоутвальною ознакою є рівень гепсидину, який корелює з усіма показниками, окрім ЗЗЗЗ. При цьому гепсидин утворює прямий зв'язок з феритином ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ) і зворотний — з індексом ррТф/лог феритину ( $r=-0,91$ ;  $p<0,001$ ), Тф ( $r=-0,82$ ;  $p<0,001$ ), КНТ ( $r=-0,49$ ;  $p<0,05$ ), гематокритом ( $r=-0,57$ ;  $p<0,01$ ), МСН ( $r=-0,56$ ;  $p<0,01$ ), МСНС ( $r=-0,55$ ;  $p<0,01$ ), рівнем МСВ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,01$ ), Hb сироватки крові ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ), ррТф ( $r=-0,82$ ;  $p<0,001$ ) і сироваткового Fe ( $r=-0,23$ ;  $p<0,05$ ). Отже, у міру підвищення активності гепсидину відзначається відповідне зниження гематокриту, МСН, МСНС, МСВ, Hb сироватки крові, рівня ЕПО, ррТф, сироваткового Fe, Тф, КНТ, ррТф/лог феритину і підвищення вмісту феритину. Надмірна активація гепсидину у даній групі хворих сприяє, з одного боку, депресії кількості ррТф на клітинах-попередниках еритроцитів і зниженню рівня Тф, а з другого — сприяє збільшенню запасів Fe у макрофагальних депо. Зауважимо, що разом зі зниженням ррТф активність гепсидину також сприяє зниженню вмісту ЕПО.

При обліку кореляцій середнього і сильного ступенів ( $r\geq 0,50$ ) встановлено, що їх кількість була достовірно вищою в кореляційній структурі хворих із ХХН (КЛ=25,3 %), ніж у хворих без ХХН (КЛ=15,4 %;  $p<0,05$ ). Це означає, що вияв-

лена більш висока інтеграція показників у хворих без ХХН при обліку усіх достовірних кореляцій забезпечується за рахунок слабких за силою зв'язків, тому при обліку тільки середньої сили і сильних зв'язків більш тісна інтеграція ознак визначається у хворих із ХХН. Що стосується «портретних» відмінностей кореляційних структур, то на цьому рівні кореляцій вони зростають і наближаються до максимальних (ПКВ=90,9 %).

При обліку тільки сильних кореляцій ( $r\geq 0,70$ ) виявлено, що в кореляційній структурі хворих без ХХН повністю зникають зв'язки між показниками (КЛ=0 %), а у хворих із ХХН відзначається жорстка кореляційна плеяда з корелюючими один з одним гепсидином, Тф, ррТф та індексом ррТф/лог феритину (КЛ=6,6 %;  $p<0,05$ ), при цьому якісні відмінності кореляційних структур стають максимальними (ПКВ=100 %). Ці дані свідчать про те, що у хворих з анемією на тлі ХСН і ХХН виникає принципово інша, ніж у хворих без ХХН, патогенетична матриця порушень метаболізму Fe. Більш жорстка організація обмежує її можливість для компенсаторної перебудови, що характерно для критичного функціонування системи метаболізму Fe у хворих із ХХН.

Отримані дані свідчать про те, що під впливом ХХН у хворих з анемією на тлі ХСН формується принципово інша за архітектонікою патогенетична детермінанта порушень метаболізму Fe порівняно з хворими без ХХН. При цьому вона повністю має декомпенсований характер, бо її функціонування здійснюється на тлі блокади ррТф та продукції нирками ЕПО. Негативним моментом такої патологічної детермі-





нанти є її жорсткість – міцність. Якщо у хворих без ХХН середнє значення коефіцієнта кореляції становило  $r=0,564$ , то у хворих із ХХН —  $r=0,656$ . Така висока ригідність патогенетичної детермінанти створює сприятливі умови для тривалого її існування і труднощі для терапевтичної її нейтралізації.

Таким чином, у дослідженні проаналізовано відмінності кореляційних структур у пацієнтів з анемією, яка розвинулася на тлі ХСН, залежно від наявності або відсутності ХХН, що забезпечує можливість побудови патогенетичних парадигм при коморбідності ХСН і ХХН.

### Висновки

1. Дані системного аналізу свідчать, що під впливом ХХН у хворих з анемією на тлі ХСН, порівняно з анемічними хворими на ХСН без ХХН, формується принципово інша (на 64,8 %) за кореляційною архітектонікою детермінанта порушень метаболізму Fe, яка має повністю декомпенсований характер. При цьому системоутворювальним показником функціональної системи метаболізму Fe у анемічних хворих на ХСН без ХХН є зниження рівня КНТ, а у хворих із ХХН — підвищення активності гепсидину.

2. У хворих з анемією на тлі ХСН і ХХН встановлена більш висока, ніж у хворих без ХХН, тіснота зв'язків між показниками метаболізму Fe. Така висока ригідність патогенетичної детермінанти у хворих із ХХН створює сприятливі умови для тривалого її існування та труднощі для терапевтичної її нейтралізації.

**Перспективами досліджень** є вивчення предикторної інформативності параметрів мета-

болізму Fe щодо ефективности терапевтичної корекції анемічного синдрому на тлі ХСН і ХХН.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Зосимов А. Н. Системный анализ в медицине / А. Н. Зосимов, В. Д. Голик. — Харьков : Торнадо, 2000. — 78 с.

2. Рівень еритропоєтину у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією різного ступеня тяжкості / О. М. Білово, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна [та ін.] // Український медичний альманах. — 2012. — Т. 15, № 5. — С. 26–28.

3. Рындина Н. Г. Почечная дисфункция и особенности метаболизма железа у больных с хронической сердечной недостаточностью различного функционального класса с анемией и хронической болезнью почек / Н. Г. Рындина // Міжнародний медичний журнал. — 2013. — Т. 19, № 1 (73). — С. 50–52.

4. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome / D. S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina, D. Schwartz // International Journal of Nephrology. — 2011. — N 11. — P. 2–8.

5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2012. — N 14. — P. 803–869.

6. The transferrin/log ferritin ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia / R. Castel, G. H. Martine, J. Droogendijk [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2012. — N 50, suppl. 8. — P. 1–7.

7. Van der Meer P. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure / P. van der Meer, D. J. van Veldhuisen // Heart. — 2009. — N 95. — P. 1808–1812.

### REFERENCES

1. Zosimov A.N., Golik V.D. *Systemnyy analiz v medicine* [System analysis in medicine]. Kharkov, Tornado, 2000, 78 p.

2. Bilovol O.M., Kravchun P.G., Ryndina N.G., Tytova G.Yu., Mishina M.M. The level of erythropoietin in patients with chronic heart failure and

chronic kidney disease with anemia of varying severity. *Ukrainskyy Medychnyy Almanah* 2012; 15 (5): 26–28.

3. Ryndyna N.G. Renal dysfunction and features of iron metabolism in patients with chronic heart failure of various functional classes with anemia and chronic kidney disease. *International Journal of Medicine* 2013; 19 (1); 50–52.

4. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome. *International Journal of Nephrology* 2011; 11: 2–8.

5. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M., Jaarsma T., Kober L., Lip G., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik P. K., Rutten F.H., Schwitter J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 803–869.

6. Castel R., Martine G.H., Droogendijk J., Math P.G., Beukers R. The transferrin/log ferritin ratio: a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50, suppl. 8: 1–7.

7. van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95: 1808–1812.

Надійшла 22.01.2014



Д. М. Себов, О. О. Якименко, Д. А. Кукса

# ВИРАЖЕНА ЗВИВИСТІТЬ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ: ОЦІНКА ЗАЛЕЖНОСТІ КЛІНІЧНИХ ОЗНАК ІШЕМІЇ МІОКАРДА ВІД СТУПЕНЯ ЗВИВИСТОСТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12.008.331+616.12-009.72(043.3)

Д. М. Себов, Е. А. Якименко, Д. А. Кукса

## ВЫРАЖЕННАЯ ИЗВИТОСТЬ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ИШЕМИИ МИОКАРДА ОТ СТЕПЕНИ ИЗВИТОСТИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Статья посвящена изучению феномена выраженной извитости коронарной артерии (ВИКА), определяемой у 68,2 % пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным синдромом X.

Проведенный корреляционный анализ доказал достоверную статистическую связь (уровень значимости  $p=0,01$ ) между количеством последовательных витков коронарной артерии и частотой приступов стенокардии (коэффициент корреляции равен  $-0,81$ ) и объективными признаками ишемии миокарда по данным велоэргометрии (коэффициент корреляции равен  $0,49$ ).

По полученным уравнениям регрессии доказана зависимость клинической картины и объективных признаков ишемии миокарда при ВИКА с более чем 5 последовательными витками, что подтверждает самостоятельную гемодинамическую значимость выраженности феномена ВИКА в ограничении коронарного резерва у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным синдромом X.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарный синдром X, выраженная извитость коронарных артерий.

UDC 616.12.008.331+616.12-009.72(043.3)

D. M. Sebov, O. O. Yakymenko, D. A. Kuksa

## SEVERE CORONARY TORTUOSITY: EVALUATION OF MYOCARDIAL ISCHEMIA CLINICAL SIGNS DEPENDING ON THE DEGREE OF CORONARY TORTUOSITY

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Severe Coronary Tortuosity (SCT) is two or more consecutive 180-degree turns in the epicardial artery, which is estimated by coronary angiography data and one recognizes as a risk factor for future atherosclerotic lesions in this district due to the turbulent blood flow, buildup of artery walls and changes in connection with permanent pulse strike at the tortuous artery. But, the independent clinical significance of SCT in patients with coronary artery disease (CAD) on objective signs of myocardial ischemia has not yet been studied.

**Objective** is to determine the dependence of clinical signs of coronary reserve limitation and angina attacks on the number of consecutive turns in the tortuous section of a coronary artery in patients with coronary artery disease with coronary syndrome X.

**Methods and results.** Quality of life assessment produced by Seattle Angina Questionnaire (SAQ). The presence of positive stress-test veloergometry functional class and calculated double product considered as an indicator of myocardial ischemia.

There were 217 patients with coronary X syndrome in 2008–2011. SCT syndrome was determined in 148 (68.2%) patients. The analysis of local coronary flow reserve limitations in the tortuous coronary artery has performed in 112 patients with coronary artery disease and coronary syndrome X. The most of patients had 4–6 turn of tortuous artery, the average number of turns amounted to  $6.1 \pm 0.2$ .

### Conclusions.

1. SCT is found in 148 (68.2%) from 217 cases of patients with CAD with myocardial ischemia signs and intact coronary arteries (coronary X syndrome).

2. Correlation analysis (with level of significance  $p=0.01$ ) showed a strong reliable statistical interrelation between the number of consecutive turns in the coronary artery and the frequency of angina attacks by SAQ (correlation coefficient =  $-0.81$ ) and average statistical relationship with objective evidences of myocardial ischemia according stress-test veloergometry (correlation coefficient= $0.49$ ).

3. The dependence of myocardial ischemia clinical signs and degree (more than 5 turns) of SCT in patients with CAD and coronary X syndrome determined by the regression equation.

**Key words:** coronary artery disease, coronary X syndrome, severe coronary tortuosity.

Виражена звивистість коронарної артерії (ВЗКА) (рос. — выраженная извитость коронарных артерий (ВИКА), на англ. — Severe Coronary Tortuosity (SCT)), — це феномен особливостей коронарної анатомії у деяких пацієнтів, який часто трапляється при ангиографічній візуалізації коронарних судин.

Визначається ВЗКА як два та більше послідовних 180-градусних повороти в епікардіальній артерії, які оцінюються візуально при коронарній ангиографії та розпізнається як фактор ризику розвитку подальших атеросклеротичних ура-

дусних повороти в епікардіальній артерії, які оцінюються візуально при коронарній ангиографії та розпізнається як фактор ризику розвитку подальших атеросклеротичних ура-



жень у місці звивистості внаслідок турбулентності кровотоку, розгойдування артерії та зміни її стінки у зв'язку з постійним пульсовим ударом крові об звивисту ділянку артерії [1].

Етіологія та клінічна значущість коронарної звивистості досі залишається неясною. Проте, у літературі описані клінічні випадки пацієнтів з ангінальними скаргами, ішемічними проявами на електрокардіограмі (ЕКГ) у момент стрес-тесту та без наявності атеросклеротичних уражень вінцевих артерій (так званий коронарний синдром X), у яких за даними коронарної ангіограми спостерігалися морфологічні зміни у вигляді вираженої звивистості епікардіальних коронарних артерій [2].

Доказів про самостійну гемодинамічну значущість звивистості коронарної артерії та залежність ішемічних проявів від її вираженості не існує. Але є гіпотеза, що ВЗКА призводить до сповільнення коронарного кровотоку, що спричинює зниження тиску дистальніше звивистого сегмента коронарної артерії, та, відповідно, ішемію [3]. Сьогодні самостійна клінічна значущість ВЗКА у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з об'єктивними ознаками ішемії міокарда недостатньо вивчена та потребує додаткових досліджень.

**Мета роботи** — встановити залежність клінічних ознак порушень коронарного резерву (напади стенокардії, об'єктивні ознаки ішемії міокарда) від кількості послідовних витків у звивистій ділянці коронарної артерії у хворих на ІХС з коронарним синдромом X.

#### Матеріали та методи дослідження

Коронарну ангіографію (КАГ) проводили на ангіографічній установці Philips BV Pulsera (Голландія). Усі ангіографічні дослідження коронарних артерій здійснювалися за стандартною методикою через тради-

ційні трансрадіальний або трансфеморальний доступи (Petr Widimsky, 2010) [4].

Оцінка якості життя, яка зумовлена станом здоров'я, проводилася із застосуванням Сіетлського опитувальника для пацієнтів зі стенокардією (SAQ). Відповіді кодувалися послідовно числами від 1 до 6 відповідно до покращання здоров'я, де 1 — це відповідь, пов'язана з найгіршим станом. Частоту нападів стенокардії розраховували стандартизацією середньої відповіді:

$$\text{Частота нападів стенокардії} = 100 \cdot (\text{середня відповідь} - 1) : 5.$$

Таким чином, стан, при якому пацієнт зовсім не скаржився на стенокардію характеризувався показником 80 балів і більше, а клінічно значущими при ангінозних нападах вважалися показники, які дорівнювали менше 80 балів.

Об'єктивним показником ішемії міокарда вважалася наявність функціонального класу (ФК) у разі позитивного стрес-тесту за даними велоергометрії (ВЕМ). При позитивному стрес-тесті ФК розраховували за даними подвійного добутку

або порогового навантаження [5].

Статистичну обробку матеріалу проводили із використанням програм Excel. Тісноту лінійного зв'язку між двома ознаками оцінювали методами побудови кореляційної таблиці та графіків рівнянь лінійної регресії, розрахунку коваріації та коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Значущість коефіцієнта кореляції оцінювали за таблицями Стьюдента з рівнем значущості  $\alpha=0,01$ .

Із загальної кількості випадків коронарного синдрому X, виявленого за 2008–2011 рр. (усього 217 пацієнтів) ВЗКА діагностовано у 148 (68,2 %) хворих, що становило більш ніж дві третини пацієнтів, причому у жінок синдром ВЗКА траплявся достовірно частіше ( $p=0,005$ ): у 91 (61,5 %) жінки та у 57 (38,5 %) чоловіків (табл. 1). У всіх пацієнтів було виявлено об'єктивні ознаки ішемії міокарда, доведені пробою з фізичним навантаженням (стрес-тест ВЕМ). За результатами КАГ, не було виявлено атеросклеротичного ураження артерій та діагностовано синдром ВЗКА. Переважна кількість пацієнтів мали 4–

Таблиця 1

#### Зустрічальність синдрому вираженої звивистості коронарних артерій та міжгруповий аналіз хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X, n=217

Показник	Контрольна група, n=69	Основна група (синдром ВЗКА), n=148
Чоловіки, абс. (%)	39 (56,5)	57 (38,5)
Жінки, абс. (%)	30 (43,5)	91 (61,5)
	$p=0,28$	$p=0,005$
ВЗКА (переважна наявність), абс. (%)		
ПМШГ	—	112 (75,7)
ОГ ЛКА	—	23 (15,5)
ПКА	—	13 (8,8)
Частота нападів стенокардії (SAQ), бали	69,71±1,68	62,09±0,87 $p_{(k-o)}=0,0002$
Порогова потужність, кгс·м/с	11,98±0,48	12,08±0,43 $p_{(k-o)}=0,4$
Подвійний добуток, од.	242,13±3,93	252,77±3,25 $p_{(k-o)}=0,04$



6 витків звивистої ділянки, середня кількість витків сягала  $6,1 \pm 0,2$ .

Зі 148 пацієнтів, за даними ангіографії, синдром ВЗКА ізолювано в одній артерії виявлено у 87 (58,8 %) осіб, у 61 (41,2 %) пацієнта звивистість відзначалась у двох чи трьох великих артеріях, але найчастіше — у передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) — у 75,7 % випадків, переважно в огинаючій гілці (ОГ ЛКА) — у 15,5 %, у правій коронарній артерії (ПКА) — у 8,8 %.

Для подальшого дослідження було відібрано дані 112 пацієнтів з домінуючою ВЗКА ПМШГ ЛКА. На рис. 1 наводиться приклад наявності ВЗКА (9 послідовних витків) у пацієнтки І., 1958 р. н., хворої на ІХС і КСХ.

### Результати дослідження та їх обговорення

Нами було проведено дослідження щодо визначення взаємозв'язку між кількістю витків у коронарній артерії (x), виявлених методом КАГ, як морфологічного показника, та провідним клінічним показником — частотою нападів стенокардії (y). Для цього нами проведено аналіз розподілу пацієнтів за цими ознаками (табл. 2).

Аналізуючи дані розподілу, отримали коваріацію:  $Cov(x,y) = -22$ , коефіцієнт кореляції  $r_{xy} = -0,81$ . Значущість коефіцієнта кореляції:  $t=14,41$ , що значно більше критичного за рівнем значущості  $\alpha=0,01$ , який дорівнює 2,467, тобто можливість рівності нулю коефіцієнта кореляції відхиляється.

Дістаємо рівняння ліній регресії:

$$y_x = -8,38x + 121,03;$$

$$x_y = -0,0779y + 11,54.$$

Отже, зважаючи на те, що клінічно значущим станом з ангінозних нападів враховували показники, які дорівнювали менше 80 балів, та знаючи рівняння ліній регресії, можна ді-

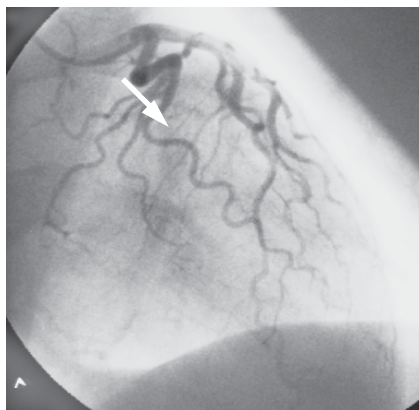


Рис. 1. Коронарна ангіограма пацієнтки І., 1958 р. н. з наявним синдромом вираженої звивистості коронарних артерій (9 послідовних витків)

стати середню кількість витків ( $x_{y, ВЗКА}$ ), яка має клінічну значущість за виникнення нападів стенокардії:

$$x_{y, ВЗКА} = -0,0779 \cdot 80 + 11,54 = 5,308.$$

Таким чином, за наявності ВЗКА з більше ніж п'ятьма послідовними витками можна очікувати на клінічні ознаки стенокардії, які пов'язані безпосередньо з ВЗКА-залежними гемодинамічними порушеннями.

При аналізі кореляції між об'єктивними даними ішемії міокарда (x) та ступенем звивистості коронарної артерії (y)

були отримані такі дані (табл. 3): коваріація  $Cov(x,y) = 0,79$ , коефіцієнт кореляції:  $r_{xy} = 0,49$ . Значущість коефіцієнта кореляції:  $t = 5,95$ .

Рівняння ліній регресії  $y(x)$ :

$$y_x = 0,3x - 0,54.$$

Рівняння ліній регресії  $x(y)$ :

$$x_y = 0,81y + 5,04.$$

Отже, нами виявлено статистично значущу (з рівнем значущості  $\alpha=0,01$ ) кореляцію середнього зв'язку між ФК хворих на ІХС і кількістю послідовних витків звивистої коронарної артерії, що підтверджує самостійний вплив коронарної звивистості на клінічні ознаки пацієнтів, хворих на ІХС з коронарним синдромом Х.

За даними аналогічного дослідження Книшова Г. В. і співавт. (2012), об'єктивні ознаки ішемії міокарда також було знайдено у пацієнтів з ВЗКА, причому ішемію міокарда підтверджено у 93 % випадків [6]. У нашому дослідженні початково всі хворі на ІХС з коронарним синдромом Х мали об'єктивні ознаки ішемії міокарда за даними стрес-тесту, але при розподілі на наявність чи відсутність синдрому ВЗКА виявлено гетерогенність у групах за деякими показниками. Так, згідно з даними Сіетлського

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів залежно від частоти нападів стенокардії (бали) та кількості послідовних витків звивистої ділянки передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії

Частота нападів (бали)	Кількість витків							Усього
	3	4	5	6	7	8	9	
0–9	—	—	—	—	—	—	—	0
10–19	—	—	—	—	—	—	1	1
20–29	—	—	—	—	—	—	1	1
3–39	—	—	—	—	—	2	3	5
4–49	—	—	—	—	1	3	2	6
50–59	—	—	2	2	3	6	1	14
60–69	—	—	3	9	9	3	1	25
70–79	—	1	6	10	8	2	—	27
80–89	1	10	8	2	—	—	—	21
90–99	3	7	2	—	—	—	—	12
Разом	4	18	21	23	21	16	9	112



**Залежність кількості послідовних витків  
у звивистій ділянці артерії від функціонального класу  
у хворих на ішемічну хворобу серця  
з коронарним синдромом Х**

ФК, од	Кількість витків							Усього
	3	4	5	6	7	8	9	
0	3	10	7	3	2	1	1	27
I	1	4	7	10	10	4	2	38
II	—	4	7	9	7	6	2	35
III	—	—	—	1	2	4	3	10
IV	—	—	—	—	—	1	1	2
Разом	4	18	21	23	21	16	9	112

опитувальника SAQ, в основній групі пацієнтів частота нападів стенокардії та обмеження фізичної активності достовірно відрізнялася від показників у контрольній групі ( $p=0,0002$  та  $p<0,05$  відповідно), що, швидше за все, свідчить про наявність у пацієнтів основної групи додаткового фактора обмеження коронарного резерву (на нашу думку, це синдром ВЗКА). За об'єктивними ознаками ішемії контрольна та основна групи мали деякі відмінності: достовірна різниця між показниками порогової потужності — ( $11,98\pm 0,48$ ) і ( $12,8\pm 0,43$ ) кгс/м/с — була відсутня ( $p=0,4$ ), але за даними подвійного добутку — ( $247,33\pm 3,97$ ) та ( $252,77\pm 3,25$ ) од., навпаки, існувала ( $p=0,04$ ).

Таким чином, пацієнти, хворі на ІХС з коронарним синдромом Х, у яких за ангіографічними показниками виявлено виражену звивистість однієї або кількох великих епікардіальних коронарних артерій, мали достовірно значущі відмінності за даними клінічного внутрішньогрупового аналізу, зокрема за статевим розподілом (ВЗКА частіше виявлялася у жінок), бальним показником частоти нападів стенокардії (частіше у групі пацієнтів з ВЗКА) та подвійним добутком за даними ВЕМ (достовірно більш високий показник у групі ВЗКА), що свідчить про наявність відмінностей серед пацієнтів, хворих

на ІХС з коронарним синдромом Х з ознакою вираженої звивистості коронарних артерій.

Отже, дотепер не існувало доказів щодо взаємозв'язку між клінічними ознаками ІХС і ступенем вираженості коронарної звивистості у хворих на ІХС з коронарним синдромом Х. Результати дослідження потребують подальшого вивчення феномена ВЗКА як передумови розвитку неатеросклеротичної ІХС.

### Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця з об'єктивними ознаками ішемії міокарда та інтактними коронарними артеріями (коронарний синдром Х) дуже часто трапляється виражена звивистість коронарних артерій — у 148 зі 217 пацієнтів, що становить 68,2 % випадків.

2. Проведений кореляційний аналіз (з рівнем значущості  $\alpha=0,01$ ) довів достовірний сильний статистичний взаємозв'язок між кількістю послідовних витків звивистості та частотою нападів стенокардії ( $r=-0,81$ ) і середній статистичний зв'язок з об'єктивними ознаками ішемії міокарда за даними велоергометрії ( $r=0,49$ ).

3. На підставі отриманих рівнянь регресії доведено залежність клінічної картини стенокардії та об'єктивних ознак ішемії міокарда при ВЗКА з більш ніж 5 послідовними витками, що підтверджує залеж-

ність клінічних ознак ішемії міокарда від вираженості звивистості коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та коронарний синдром Х.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease / S. S. Groves, A. C. Jain, B. E. Warden [et al.] // *W V Med J.* — 2009. — Vol. 105 (4). — P. 14–17.

2. Crea F. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X / F. Crea, G. A. Lanza // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 457–463.

3. Dobrin P. B. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity / P. B. Dobrin, T. H. Schwarcz, W. H. Baker // *Surgery.* — 1988. — Vol. 104 (3). — P. 568–571.

4. Baim D. Coronary angiography / D. Baim // *Grossman's Cardiac Catheterization, angiography and Intervention.* — 7th edition; edited by Baim D. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 24–57.

5. Redwood R. D. Uses and limitations of stress testing in the evaluation of ischemic heart disease / R. D. Redwood, S. E. Epstein // *Circulation.* — 1972. — Vol. 46. — P. 1115–1131.

6. Кнышов Г. В. Извитость коронарных артерий и ее роль в развитии ишемии миокарда / Г. В. Кнышов, Е. О. Лебедева, Е. А. Настенко // *Український кардіологічний журнал.* — 2012. — № 5. — С. 34–38.

### REFERENCES

1. Groves S.S., Jain A.C., Warden B.E., Gharib W., Beto R.J. 2nd. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W V Med J* 2009; 105 (4): 14-17.

2. Crea F., Lanza G.A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004; 90: 457-63.

3. Dobrin P.B., Schwarcz T.H., Baker W.H. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity. *Surgery* 1988; 104 (3): 568-71.

4. Baim D. Coronary angiography. In: *Grossman's Cardiac Catheterization, angiography and Intervention*, Seventh edition, edited by Baim D. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2006; p. 24-57.

5. Redwood D.R., Epstein S.E. Uses and limitations of stress testing in the evaluation of ischemic heart disease. *Circulation* 1972; 46: 1115-1131.

6. Knyshov G.V., Lebedieva E.O., Nastenko E.A. Tortuosity of coronary arteries and its relationship in development of myocardial ischemia. *Ukrainian journal of cardiology* 2012; 5: 34-38.

Надійшла 22.01.2014



В. В. Чесалин

## ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ НА РАННІХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-089.15:616.37-002:616.381-072.1

В. В. Чесалин

### ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Заболеваемость острым панкреатитом во всем мире неуклонно растет. Доля пациентов с деструктивным панкреатитом составляет 15–20 %. При этом летальность в зависимости от объема некроза сохраняется на уровне 60 % и выше. Один из возможных путей снижения летальности при панкреонекрозе — это применение малоинвазивных методов лечения, поскольку только своевременное и адекватное лечение способно привести к ограничению патологического процесса в поджелудочной железе и благоприятному исходу заболевания.

Материалом настоящей работы явились результаты проспективного и ретроспективного обследования 80 больных с различными формами острого панкреатита, различной этиологии, разделенные на три группы в зависимости от примененного метода лечения и степени выраженности эндогенной интоксикации.

Применение малоинвазивных вмешательств как основного или этапного вида оперативного лечения на ранних стадиях острого панкреатита существенно снижает длительность пребывания больных в стационаре (с 67,4 до 20,2 дня), послеоперационную летальность (с 38,7 до 12,5 % — при лапароскопическом дренировании и 7,4 % — при пункционных дренирующих операциях под УЗ-контролем).

**Ключевые слова:** панкреатит, лапароскопия, оперативное лечение.

UDC 616-089.15:616.37-002:616.381-072.1

V. V. Chesalin

### TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS AT THE EARLY STAGES OF THE DISEASE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The incidence of acute pancreatitis in the world is steadily increasing. The proportion of patients with pancreatitis is 15–20%. Thus mortality associated with the level of necrosis is 60% or higher. One of the possible ways to reduce the mortality of pancreatic necrosis are the use of minimally invasive methods, because only the timely and adequate treatment can lead to a restriction of the pathological process in the pancreas and a favorable outcome of the disease.

Material of this paper were the results of a prospective and retrospective survey of 80 patients with various forms of acute pancreatitis of different etiology, divided into three groups depending on the applied method of treatment and the severity of endogenous intoxication.

Application of minimally invasive interventions, as the main form of staged or surgical treatment at the early stages of acute pancreatitis, significantly reduces the duration of hospital stay (from 67.4 to 20.2 days), postoperative mortality (from 38.7% to 12.5% in the laparoscopic drainage and 7.4 % at puncture drainage operations use US-control).

**Key words:** pancreatitis, laparoscopy, surgical treatment.

#### Вступ

Гострий панкреатит належить до поширених хірургічних захворювань і становить у середньому від 3 до 10 % випадків серед невідкладних захворювань органів черевної порожнини [1]. Частота гострого панкреатиту в середньому сягає 38 хворих на 100 тис. населення на рік [2–4]. За останні 5 років за темпами зростання ця нозологічна форма випереджає

всі інші невідкладні захворювання органів черевної порожнини, посідаючи перше – друге місце у структурі ургентних хірургічних захворювань [5; 6].

**Мета** дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на гострий деструктивний панкреатит на ранніх стадіях розвитку захворювання шляхом застосування малоінвазивних технологій та традиційних способів лікування.

#### Матеріали та методи дослідження

Матеріалом цієї роботи були результати проспективного і ретроспективного обстеження 80 хворих з різними формами гострого панкреатиту, різної етіології, які перебували на стаціонарному лікуванні у 1-му і 2-му хірургічних відділеннях МКЛ № 9 (Одеса). Усім хворим проводилося комплексне обстеження: загальний аналіз



**Розподіл хворих на гострий панкреатит за групами залежності від ступеня тяжкості на ранніх стадіях захворювання, абс. (%)**

Група	Ступінь тяжкості			Усього хворих
	Легкий	Середній	Тяжкий	
1	2 (6,45)	19 (61,29)	10 (32,26)	31 (100)
2	2 (8,33)	15 (62,5)	7 (29,17)	24 (100)
3	5 (18,52)	15 (62,96)	5 (18,52)	25 (100)
Разом	9 (10,98)	50 (62,2)	21 (26,82)	80 (100)

крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення рівня глюкози крові, загальний аналіз сечі, електрокардіографія; ступінь тяжкості гострого панкреатиту й ендотоксикозу визначали з допомогою прогностичної бальної оцінки J. H. S. Ranson (1976, 1981), за вмістом молекул середньої маси і C-реактивного білка, величинами лейкоцитарного індексу інтоксикації. Для вибору методу оперативного втручання проводили ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ) з контрастуванням, бактеріологічне дослідження перитонеального ексудату і матеріалу, отриманого під час черезшкірних пункційних втручань. Виконували ендоскопічну гастродуоденофіброскопію і ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ), а за необхідності — ендоскопію сфінктеротомію (ЕПСТ). Застосовували також статистичні методи.

Для визначення ефективності оперативного лікування у ранній (ферментативній) фазі захворювання або фазі формування некрозу й асептичної секвестрації були проаналізовані результати лікування 31 хворого на гострий деструктивний панкреатит. Цим пацієнтам була проведена лапаротомія з «відкритими» методами дренивання заочеревинного простору і сальникової сумки, вони утворили групу 1. До групи 2 увійшли 24 пацієнти з гострим деструктивним панкреатитом, яким до комплексної терапії було включено лікувально-діагностичну лапароскопію. Група 3 — 25 хворих на гострий деструктивний панкреатит, як основну оперативну допомогу їм проводили лікувально-діагностичні пункції під контролем УЗД.

Деструктивний характер захворювання підтверджено даними УЗД, КТ, знахідками під час операції або наслідками захворювання (інфільтрат, кіста, внутрішня нориця).

Результати лікування оцінювали за такими критеріями: показник летальності та частота гнійних ускладнень, тривалість перебування на стаціонарному лікуванні.

Терміни надходження хворих до стаціонару були такими: 16 (20,53 %) хворих надійшли до 24 год від початку захворювання; 13 (15,89 %) хворих — від 24 до 72 год; 51 (63,58 %) хворий — пізніше 72 год.

Більшість пацієнтів надходили з вираженим больовим та іншими синдромами, характерними для гострого панкреатиту. У 34 (41,06 %) хворих діагноз встановлено на догоспітальному етапі та підтверджено шляхом клінічних, інструментальних і біохімічних досліджень. Ще у 19 (23,84 %) хворих діагноз був встановлений або уточнений у клініці до операції, у 7 (9,27 %) хворих — після лапароскопії або ЕВХ-втручань, у 20 (25,83 %) — після лапаротомії.

Підбір хворих у групах був однорідним. Схожість пацієнтів визначалася за статтю, віком, тяжкістю клінічного перебігу захворювання, виходячи з критеріїв прогностичної системи бальної оцінки J. H. S. Ranson (1976, 1981), визначення вираженості ендогенної інтоксикації, даних лабораторних та інструментальних методів досліджень.

У кожній з цих груп, виходячи з критеріїв прогностичної системи бальної оцінки J. H. S. Ranson (1976, 1981), виділено по три підгрупи з легким, серед-

ньотяжким і тяжким гострим панкреатитом. Розподіл хворих на гострий панкреатит залежно від ступеня тяжкості на ранніх стадіях захворювання подано у табл. 1.

Обсяг оперативних втручань на ранніх стадіях розвитку гострого панкреатиту в групах 1, 2 та 3 наведено у табл. 2–4.

Вибір методів дослідження визначався завданнями роботи з метою об'єктивізації оцінки тяжкості захворювання, ступеня інтоксикації, стану органів і систем, результатів лікування. Дослідження проводилися комплексно, в динаміці захворювання та лікування: при надходженні хворого до стаціо-

Таблиця 2

**Структура виконаних оперативних втручань у хворих на гострий деструктивний панкреатит групи 1 на ранніх стадіях захворювання**

Вид оперативної допомоги	Кількість втручань
Дренування черевної порожнини	31
Розтин і дренивання сальникової сумки	30
Тампонування сальникової сумки	30
Мобілізація підшлункової залози	1
Розтин заочеревинних скупчень	30
Катетеризація круглої зв'язки	2
Холецистостомія	12
Холецистектомія	12
Дренування хеледоха	9



Таблиця 3

**Структура виконаних оперативних втручань у хворих на гострий деструктивний панкреатит групи 2 на ранніх стадіях захворювання**

Вид оперативної допомоги	Кількість втручань
Комбінована лапароскопія	19
Катетеризація і блокада круглої зв'язки печінки	18
Дренування черевної порожнини (від 1 до 4 дренажів)	19
Діагностична лапароскопія	5
Оперативні втручання після діагностичних лапароскопій:	
Лапаротомія, холецистостомія, дренування сальникової сумки і черевної порожнини	2
Лапаротомія, дренування черевної порожнини	1
Лапаротомія, оментопанкреатостомія, дренування черевної порожнини	1
Лапаротомія, холецистостомія, оментопанкреатопексія, дренування черевної порожнини	1

Таблиця 4

**Структура виконаних оперативних втручань у хворих на гострий деструктивний панкреатит групи 3 на ранніх стадіях захворювання**

Вид оперативної допомоги	Кількість втручань
Лікувально-діагностичні пункції (від 1 до 8)	Усього 65
Дренування під контролем УЗД	1

нару, на 1-шу, 3-тю–5-ту, 7-му–10-ту, 14–16-ту добу лікування, а за необхідності — і більш тривалий період.

Основними показаннями до операції у хворих в групі 1 на ранніх стадіях захворювання були: розповсюджений перитоніт, гострий деструктивний холецистит, неефективність проведеної консервативної терапії. При лікуванні хворих у групах 2 та 3 керувалися такими показаннями: наявність ферментативного перитоніту на тлі гострого панкреатиту; різко виражений больовий симптом у хворих зі встановленим діагнозом гострого панкреатиту, за відсутності симптомів подразнення очеревини; середній і тяжкий ступінь ендогенної інтоксикації у хворих на гострий

панкреатит, виявлення під час УЗД та/або КТ скупчень рідини в заочеревинному просторі, сальникової сумці, черевній порожнині; усі випадки гострого панкреатиту із супровідним гострим холециститом або загостренням хронічного калькульозного холециститу; наявність жовчної гіпертензії незалежно від її причин.

Лікування малоінвазивними пункційними методами вважали ефективним, якщо позитивна клінічна динаміка супроводжувалася ліквідацією постнекротичного порожнинного або інфільтративного осередку.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Серед 80 оперованих хворих на гострий деструктивний панкреатит було чоловіків — 46 осіб, жінок — 34 особи. Середній вік пацієнтів — 43,89 року. Етіологічна структура хворих на гострий панкреатит така: алкогольно-аліментарний панкреатит — 40 хворих; біліарний панкреатит — 22 пацієнти; гастрогенний панкреатит — 15 хворих; травматичний панкреатит — 1 хворий. У двох хворих етіологічний фактор не було встановлено (рис. 1).

У групі 1 серед усіх обстежених хворих — 29 (93,6 %) осіб перебували у середньо-

тяжкому та важкому стані, у групі 2 — 22 (91,7 %), а в групі 3 — 22 хворих (81,5 %).

Характер і обсяг оперативних втручань, виконаних хворим групи 1 на ранніх стадіях розвитку гострого панкреатиту подаються у табл. 2. У 26 (83,9 %) хворих цієї групи розвинулися гнійно-септичні ускладнення, пов'язані з «відкритими» методами дренування сальникової сумки і заочеревинного клітковинного простору, а також досить тривалим післяопераційним парезом кишечника, що потребувало надалі неодноразових повторних втручань. Післяопераційна летальність становила 38,7 %.

Групу 2 утворили 24 пацієнти з гострим панкреатитом, яким у комплексну терапію було включено лікувально-діагностичну лапароскопію. До групи 3 увійшли 25 хворих на гострий панкреатит, яким основна оперативна допомога полягала у пункції під контролем УЗД. Характер і обсяг оперативних втручань, виконаних у цих групах, наведено в табл. 3 і 4.

У групі 2 післяопераційна летальність дорівнювала 12,5 %, а в групі 3 — 7,4 %. Гнійно-

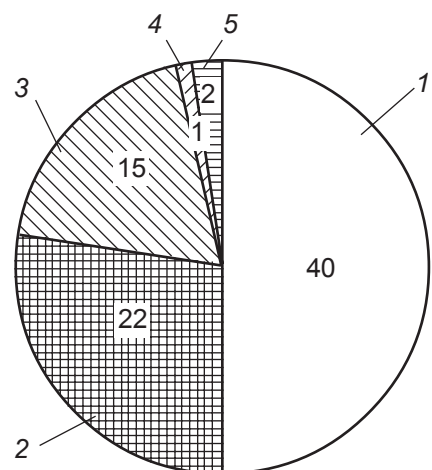


Рис. 1. Розподіл хворих на гострий панкреатит на ранніх стадіях захворювання залежно від етіологічного фактора, n=80: 1 — алкогольно-аліментарний панкреатит; 2 — біліарний панкреатит; 3 — гастрогенний панкреатит; 4 — травматичний панкреатит; 5 — ідіопатичний панкреатит



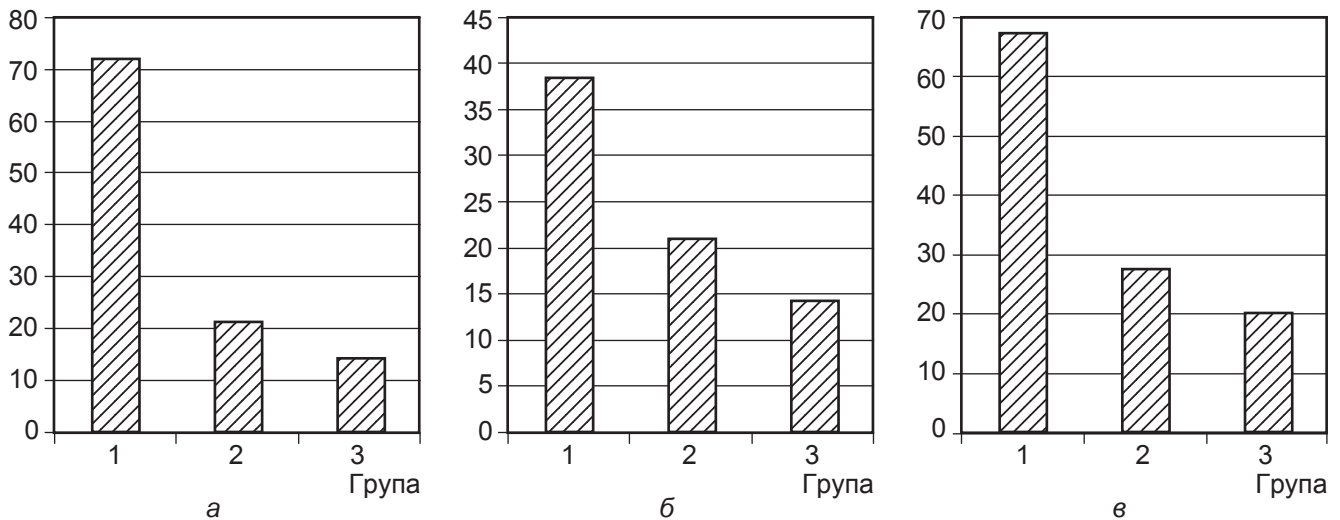


Рис. 2. Порівняльні показники ефективності комплексного хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит на ранніх стадіях захворювання за критеріями виникнення гнійно-септичних ускладнень (а), показниками летальності (б) та ліжко-днів (в)

септичні ускладнення в групах, де застосовувалися малоінвазивні втручання, виникли у середньому в 13,7 % хворих, середній ліжко-день становив 20,2 дня. Середній ліжко-день у групі 1 сягав 67,4 дня.

Таким чином, за критеріями виникнення гнійно-септичних ускладнень, показниками летальності та тривалості стаціонарного лікування істотну ефективність показали лікувальні заходи, проведені у групах 2 і 3, порівняно з такими, проведеними нами у групі 1 (рис. 2).

### Висновки

Малоінвазивні втручання (пункційні та лапароскопічні дренуючі втручання, ендоскопічні втручання: ЕРПХГ, ЕПСТ), що виконуються на ранніх стадіях гострого панкреатиту, зменшують інтоксикацію, сприяють більш швидкій нормалізації клінічного стану та підвищенню ефективності консервативної терапії.

Застосування малоінвазивних втручань як основного або етапного виду оперативного лікування на ранніх стадіях гострого панкреатиту істотно знижує тривалість перебування хворих у стаціонарі (з 67,4 до 20,2 дня), післяопераційну летальність (з 38,7 до 12,5 % — при лапароскопічному дре-

нуванні та 7,4 % — при пункційних дренуючих операціях під УЗ-контролем.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Kwon R. S. New advances in pancreatic imaging / R. S. Kwon, W. R. Brugg // *Curr. Opin. Gastroenterology*. — 2005, Sep. — Vol. 21 (5). — P. 561–567.
2. Enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis a randomized controlled trial and health technology assessment / B. E. Louie, T. Noseworthy, D. Hailey [et al.] // *Canadian Journal of Surgery*. — 2005, Aug. — Vol. 48 (4). — P. 298–306.
3. Matos C. Chronic and inflammatory pancreatitis: role of cross-sectional imaging / C. Matos, E. Coppens // *J. Radiol.* — 2005, Jun. — Vol. 86 (6 Pt2). — P. 749–757.
4. Pitchumoni C. S. Factors influencing mortality acute pancreatitis: can we alter them? / C. S. Pitchumoni // *Gastroenterol.* — 2006, Oct. — Vol. 39 (9). — P. 798–814.
5. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis / A. Buter, C. W. Imrie, C. R. Carter [et al.] // *Brit. J. Surg.* — 2002. — N 89. — P. 121–126.
6. Ohisson K. A. The role of protease and protease inhibitors in the pathophysiology of acute severe pancreatitis / K. A. Ohisson // *Gastrointest. Emergencies: Proc. 1 et IntSymp.* — Oxford. Stockholm, 2000. — P. 325–328.

### REFERENCES

1. Kwon R.S., Brugg W.R. New advances in pancreatic imaging. *Curr. Opin. Gastroenterology* 2005 Sep; 21 (5): 561-567.
2. Louie B.E., Noseworthy T., Hailey D. Enteral or parenteral nutrition

for severe pancreatitis a randomized controlled trial and health technology assessment. *Canadian Journal of Surgery* 2005 Aug; 48 (4): 298-306.

3. Matos C., Coppens E. Chronic and inflammatory pancreatitis: role of cross-sectional imaging. *J. Radiol.* 2005 Jun; 86 (6 Pt2): 749-57; quiz 758. French.

4. Pitchumoni C.S. Factors influencing mortality acute pancreatitis: can we alter them? *Gastroenterol* 2006 Oct; 39 (9): 798-814.

5. Buter A., Imrie C.W., Carter C.R. et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Brit. J. Surg* 2002; 89: 121-126.

6. Ohisson K.A. The role of protease and protease inhibitors in the pathophysiology of acute severe pancreatitis *Gastrointest. Emergencies: Proc. 1 et IntSymp.* Oxford. Stockholm, 2000. 325-328 pp.

Надійшла 16.01.2014



Я. Ф. Толстяк

# ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ АВТОАНТИТІЛ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ СПЕЦИФІЧНИМИ АНТИТІЛАМИ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

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

УДК 616.5-002.525.2-031.82-06:[616.988:576.858.1]

Я. Ф. Толстяк

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ СО СПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, Львов, Украина*

В исследование были включены 49 взрослых больных системной красной волчанкой (СКВ) и 30 здоровых людей. Сыворотки крови представителей обеих групп проанализированы на наличие IgM и IgG антител против CMV. У двух третей пациентов с СКВ (75,5 %) были положительные результаты исследования на анти-IgG антитела CMV. У половины пациентов с СКВ была положительная реакция на IgM CMV. Антитела класса IgM к CMV имели отрицательную корреляцию со всеми аутоантителами. Между антителами класса IgG к CMV и с ANA выявлена положительная корреляция ( $p < 0,05$ ). С другими аутоантителами антитела класса IgG к CMV также положительно коррелировали ( $p > 0,05$ ).

**Ключевые слова:** антитела, цитомегаловирусная инфекция, системная красная волчанка.

UDC 616.5-002.525.2-031.82-06:[616.988:576.858.1]

Ya. F. Tolstiyak

## FEATURES OF AUTOANTIBODIES INTERRELATIONS WITH SPECIFIC ANTIBODIES OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS SUFFERING FROM SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*Lviv National Medical University named after D. Halytsky, Lviv, Ukraine*

**Introduction.** Infections may act as environmental triggers for induction of systemic lupus erythematosus (SLE).

**The aim** — to study the relative rate of human cytomegalovirus (CMV) in adult patients with SLE and their correlation with disease activity and autoantibodies.

**Methods:** 49 adult patients satisfying the 1997 American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria for SLE and 30 healthy controls were included in this case-control study. All patients were subjected to complete clinical and laboratory evaluation to determine the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and the British Isles Lupus Activity Gradation (BILAG). Sera from both groups were analyzed for immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies against CMV. Qualitative real time polymerase chain reaction (PCR) for both viruses was performed for twenty SLE patients.

**Results:** 75.5% SLE patients were positive for IgG anti-CMV antibodies. 50 % SLE patients were positive for IgM anti-CMV antibodies. CMV DNA were not detected by PCR of SLE patients. A statistically significant lower SLEDAI was found in IgG anti-CMV antibodies positive patients. Patients with SLE had higher frequencies of anti-CMV compared to healthy controls.

**Conclusions:** Correlation of cytomegalovirus antibodies and autoantibodies in patients with SLE for relation of them with development and flares of SLE.

**Key words:** antibody, Cytomegalovirus, Systemic lupus erythematosus.

### Вступ

Стаття присвячена важливій проблемі сучасної медицини — взаємозв'язку виникнення й особливостям перебігу системного червоного вовчака (СЧВ) та інфікованості цитомегаловірусною інфекцією (CMV-інфекція) людини.

Як аутоімунне захворювання СЧВ характеризується гіперпродукцією антитіл (АТ) до власних клітин та їх компонентів, що призводить до хроні-

чного імунного запалення і поліорганним ураженням внутрішніх органів. Інфекційні ускладнення виходять на перше місце серед причин летальних наслідків при СЧВ, випереджаючи такі причини, як активність хвороби та серцево-судинні ускладнення [1, 2].

CMV-інфекція це звичайна герпесвірусна інфекція 5-го типу, пов'язана з аутоімунітетом, особливо у генетично схильних людей. Нещодавно було визначено, що С-термінальний

пептид CMV-протеїну pp65 високоімуногенний у хворих на СЧВ і що антитіла проти цього пептиду перехресно реагують з ядерними протеїнами двоспінальної ДНК (dsDNA). Це підтверджує факт, що імунізація малих CMV-протеїнів призводить до продукції багатьох автореактивних АТ, імовірно, через молекулярну мімікрію та розширення епітопів у генетично схильних людей [3]. Раніше деякі дослідники визначили активну CMV-інфекцію у



пацієнтів із загостренням СЧВ [4; 5]. Відповідні дослідження були підтверджені даними Mohamad A. E. et. al. [6]. У їхньому дослідженні 96,9 % хворих на СЧВ мали позитивні IgG anti-CMV; ДНК вірусу визначена методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), була позитивною у 30,3 % хворих на СЧВ.

**Мета роботи** — оцінити виявлення специфічних АТ до CMV-інфекції з проведенням ДНК-діагностики цього збудника в крові та визначити кореляцію противірусних АТ з авто-АТ (ANA, dsDNA, Sm, RNP) у хворих на СЧВ.

### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 49 хворих на СЧВ з метою визначення CMV-інфекції, серед них 41 (83,6 %) жінка та 8 (16,4 %) чоловіків. Діагноз СЧВ встановлювали відповідно до критеріїв ACR (1997). Контрольну групу утворили 30 практично здорових людей відповідного віку та статі.

Визначення специфічних IgG до CMV базується на непрямому двоступеневому хемілюмінесцентному аналізі (CLIA), а визначення специфічних IgM до CMV — на непрямому триступеневому хемілюмінесцентному аналізі (CLIA), з додатковою передобробкою. Матеріалом дослідження була сироватка крові хворих на СЧВ.

Визначення специфічних ДНК CMV проводили за допомогою методу ПЛР згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартних наборів реактивів UBI (США). Матеріалом дослідження служили зскрібки епітеліальних клітин з місць уражень, венозна кров, слина. Матеріал брали стерильним одноразовим інструментом в умовах процедурного кабінету.

Для проведення скринінгового кількісного визначення антинуклеарних антитіл (ANA) методом імуноферментного аналізу (ІФА) використовували

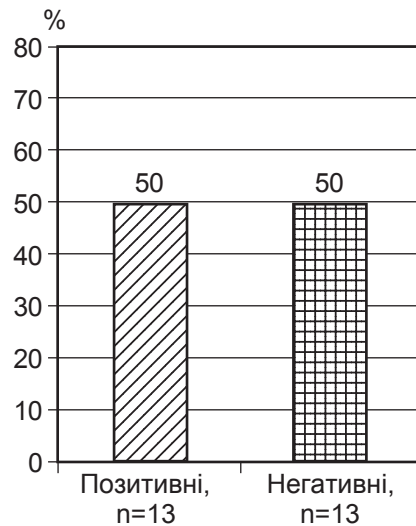


Рис. 1. Антитіла класу IgM CMV — інфекції у хворих на системний червоний вовчак

реактиви фірми ORGENTEC (Німеччина).

Статистичну обробку даних проведено на основі загальноприйнятих методів варіаційної статистики на персональному комп'ютері з процесором Pentium IV 2,6 ГГц з використанням стандартних пакетів Microsoft Excel 2000, Statistica 6.0.

### Результати дослідження та їх обговорення

Антитіла класу IgM до CMV визначили у 26 хворих на СЧВ, серед них 13 (50 %) осіб мали позитивні результати дослідження на ці антитіла (рис. 1). Антитіла класу IgG до CMV визначили у 41 хворого, серед яких у 31 (75,5 %) особи були позитивні відповіді (рис. 2) У 12 хворих вміст АТ перевищував норму в чотири рази (29,2 %). Цим хворим проводили визначення ДНК CMV у крові. За результатами дослідження, ДНК вірусу не виявлено.

Згідно з даними табл. 1, АТ класу IgM до CMV мали негативну кореляцію слабкої сили з усіма авто-АТ. Антитіла класу IgG до CMV мали позитивну вірогідну кореляцію ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ) з ANA, визначеними ІФА кількісним методом. Із іншими авто-АТ (dsDNA, Sm, RNP) АТ класу IgG до CMV також позитивно корелювали

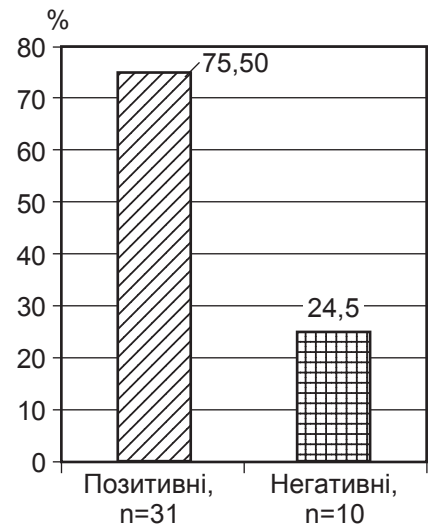


Рис. 2. Антитіла класу IgG CMV — інфекції у хворих на системний червоний вовчак

(табл. 1), але без вірогідної різниці ( $p>0,05$ ).

У хворих на СЧВ з CMV вміст АТ класів IgM та IgG був відповідно у 2,1 та 2,2 рази більшим порівняно з контрольною групою ( $p<0,05$ ); ДНК CMV-інфекції не порівнювали з контрольною групою, тому що результати були негативними в усіх хворих, а також у контрольній групі (табл. 2).

### Висновки

Таким чином, АТ класу IgM до CMV мали негативну кореляцію слабкої сили з усіма авто-АТ. Між АТ класу IgG до CMV та з ANA спостерігалася позитивна сильна кореляція ( $p<0,05$ ). З іншими авто-АТ АТ

Таблиця 1

### Кореляційний аналіз цитомегаловірусної інфекції з аутоантитілами у хворих на системний червоний вовчак

Показник	anti-IgM CMV	anti-IgG CMV
anti-IgM CMV	1,00	0,08
anti-IgG CMV	0,08	1,00
ANA HEp-2	-0,25	-0,16
ANA (кільк)	-0,02	0,74*
dsDNA	-0,13	0,24
Sm	-0,20	0,49
RNP	-0,25	0,41

Примітка. \* — вірогідність різниці показників ( $p<0,05$ ).



Таблиця 2

**Антитіла до цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак порівняно з контролем, Г/л, М±m**

Група	anti-IgM CMV	anti-IgG CMV
Здорові, n=30	2,0±0,3	20,0±1,2
Хворі, n=49	4,2±0,6	44,6±1,9
p	<0,05	<0,05

класу IgG до CMV також позитивно корелювали ( $p > 0,05$ ), що свідчить про те, що гостра CMV-інфекція, можливо, не пов'язана із загостренням СЧВ, а хронічна, можливо, є тригером загострення СЧВ. Перспективи цих досліджень полягають у визначенні CMV-інфекції у 100 хворих на СЧВ і формуванні груп хворих відповідно до активності CMV-інфекції та СЧВ для визначення практичної значущості CMV-інфекції у можливій тригерній ролі розвитку СЧВ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Lu J. Y. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan / J. Y. Lu, D. Y. Chen, C. W. Hsien // *Lupus*. – 2007. – Vol. 16. – P. 168–175.
2. Егорова О. Н. Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности / О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова, Е. Г. Сажина // *Современная ревматология*. – 2008. – № 4. – С. 27–33.
3. Soderberg-Naucler C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus / C. Soderberg-Naucler // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14. – P. 23.
4. Nawata M. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus / M. Nawata, N. Seta, M. Yamada // *Scand. J. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30 (6). – P. 360–362.
5. Goddard G. Z. Infections and SLE / G. Z. Goddard, Y. Shoenfeld // *Autoimmunity*. – 2005. – Vol. 38. – P. 473–485.
6. Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus / M. Mohamed, A. M. Hasen, G. F. Mohammed, N. N. Elmaraghy // *Int J Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 46. – P. 171–185.

## REFERENCES

1. Lu J.Y., Chen D.Y., Hsien C.W. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2007; 16: 168–175.
2. Yegorova O.N., Balabanova R.M., Sazhina Ye.G. Systemic Lupus Erythematosus and Opportunistic infections: prevalence, clinical features. *Sovremennaja revmatologia* 2008; 4: 27–33.
3. Soderberg-Naucler C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther* 2012; 14: 23.
4. Nawata M., Seta N., Yamada M. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol* 2001; 30 (6): 360–362.
5. Goddard G.Z. Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity* 2005; 38 (7): 473–485.
6. Mohamed M., Hasen A.M., Mohammed G.F., Elmaraghy N.N. Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2013; 46 (12): 171–185.

Надійшла 22.01.2014

УДК 616.52-006.04:616.31

С. А. Шнайдер, Л. С. Кравченко

## ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.52-006.04:616.31

С. А. Шнайдер, Л. С. Кравченко

### ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Применение геля «Апидент» в комплексной терапии лучевых реакций слизистой оболочки полости рта у больных с новообразованиями в области головы и шеи после получения лучевого лечения способствовало существенному снижению выраженности объективных симптомов лучевых реакций и быстрому их купированию. Определено уменьшение степени тяжести ксеростомии, что улучшало гигиеническое состояние полости рта, отторгало вторичную микробную колонизацию поврежденных слизистых поверхностей. Местное использование «Апидента» определило противовоспалительное и регенеративное действия, которые повышали эффективность лечения и улучшали качество жизни больных.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, радиационная реакция, лечение, слизистая оболочка полости рта, сухость во рту.



## TREATMENT OF RADIATION REACTIONS OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE IN PATIENTS AFTER RADIATION THERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS IN THE AREA OF THE HEAD AND NECK

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Purpose:** Improvement of treatment of radiation reactions of the oral mucous membrane (OMM) in patients with neoplasms in the area of the head and neck who receive radiation therapy.

**Material and methods.** Clinical studies were made in 42 patients, suffering from OMM affection after radiation therapy of neoplasms in the area of the head and neck. All patients were divided into 2 groups: control and basic. The control included 20 patients who received traditional medical measures with inclusion of the local classical method of applications with the olive oil. The patients of the basic group (22 persons) received gel "Apident" 3 times a day within 2 weeks, which the patients applied by themselves. A degree of severity of radiation reactions of the oral mucous membrane was estimated according to the scale RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) of Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, a degree of expressiveness of xerostomia was determined by summarizing objective examinations and subjective semiology taking into the account secretion rate of the salivary glands. There were observed a hygienic condition of the oral cavity, presence and intensity of inflammation using classical methods.

**Results.** The application of the gel "Apident" in the complex therapy of radiation reactions of OMM in patients with neoplasms in the area of the head and neck after radiation treatment influenced favorably the objective and subjective symptoms of radiation reactions.

In comparison with patients who were given local anti-inflammatory therapy by traditional methods, the patients with application of the apigel were observed to have fast healing of edema, OMM erosion, there were less often marked gingival hemorrhage, phenomena of focal and confluent epitheliitis, ulcerous-necrotic processes. There was observed reduction in the xerostomia level manifestation that promoted improvement of the hygienic condition of the oral cavity, prevention of the secondary microbic colonization of the damaged mucous surfaces. The application of the gel "Apident" reduced terms of restoration of the structural-functional integrity of OMM that improves quality of life of the patients and promoted their rehabilitation.

**Conclusions.** The local application of the gel "Apident" in the complex therapy of radiation reactions of OMM in patients with neoplasms in the area of the head and neck who underwent radiation treatment reduces radiation reactions manifestations more quickly and stops them.

Inclusion of the apigel in the scheme of treatment promotes reduction of the xerostomia level, improvement of the hygienic condition of the oral cavity.

Results of the studies are evidence of perspectivity of the application of the gel "Apident" in treatment and prevention of radiation reactions in OMM in patients with neoplasms in the area of the head and neck after radiation therapy for improvement of the quality of life and level of rehabilitation.

**Key words:** radiation therapy, radiation reactions, treatment, the oral mucous membrane, xerostomia.

При лучевом лечении злокачественных новообразований в области головы и шеи одним из наиболее значимых осложнений являются повреждения слизистой оболочки полости рта (СОПР), частота которых, по данным различных авторов, варьирует от 40 до 100 % [1–3]. Характерная черта лучевых повреждений СОПР — длительное, прогрессирующее течение, присоединение инфекционных осложнений, нарушение трофических и обменных процессов в облученных тканях. Субъективно лучевые осложнения проявляются в болезненности и сухости СОПР, приводящие к вынужденному уменьшению потребления пищи и, как следствие, к потере массы тела, что представляет угрозу для жизни больного, усугубляет психиче-

ское состояние, снижает качество жизни.

В этой связи возникает необходимость поиска методов лечения и профилактики лучевых реакций СОПР, которые бы позволили значительно улучшить результаты лучевой терапии и качество жизни больных с новообразованиями в области головы и шеи.

**Цель** настоящего исследования — повышение эффективности лечения лучевых реакций слизистой оболочки полости рта у больных с новообразованиями в области головы и шеи после проведенной лучевой терапии.

### Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения проведены у 42 пациентов (18 женщин и 24 мужчины в воз-

расте от 52 до 68 лет), страдающих поражениями СОПР в результате комбинированного лечения новообразований в области головы и шеи, включающего лучевую терапию. Все обследуемые пациенты были разделены на две группы: контрольную и основную. В контрольной группе (20 человек) проводились общепринятые лечебные мероприятия: профессиональная гигиена полости рта, санация, удаление разрушенных зубов и их корней, обучение и рекомендация использования для индивидуальной гигиены зубных щеток с мягкой щетиной, частые полоскания рта антисептическими растворами или отварами трав (ромашкой, шалфеем), обработка пораженных участков оливковым маслом. Перед приемом пищи больным ре-



комендовался прием обезболивающих препаратов (лидокаин 5 % гель), при сухости во рту — частые полоскания кипяченой водой или использование заменителя слюны (Oral balance).

Больным основной группы (22 человека), кроме общепринятой терапии, назначали местно на пораженные участки СОПР аппликации геля «Апидент» на основе биологически активных веществ [8], обладающего противовоспалительным, антиоксидантным эффектами и ускоряющим процессы регенерации тканей. Гелем «Апидент» пациенты обрабатывали СОПР 3 раза в день в течение 2 нед. самостоятельно. Больных наблюдали в течение 1–2 лет, исследования проводили до лечения, через 2 нед., через 1 мес., через 3, 6, 12, 15 мес. после лечения.

Клиническое обследование включало опрос и объективное обследование. При осмотре полости рта отмечались все изменения, такие как необычная окраска, наличие различных патологических элементов: пузырьков, язв, корок, пятен и др. Элементы поражения измерялись. Особое внимание уделяли состоянию выводных протоков слюнных желез, наличию и количеству выделяемого из них секрета, при признаках гипертрофии их пальпировали, инструментально определяли проходимость. Определяли саливацию по объему нестимулированной и стимулированной слюны [4]. Проводили обследование регионарного лимфатического аппарата. Степень тяжести лучевых реакций СОПР оценивали в соответствии со шкалой RTOG [5].

Для оценки гигиенического состояния полости рта применялся индекс Федорова — Володкиной; раствором Шиллера — Писарева смазывались вестибулярные поверхности зубов, оценка проводилась по

пятибалльной системе [6]. Наличие и интенсивность воспаления в десне оценивали с помощью индекса гингивита РМА (Parma, С., 1960).

Для определения поражения зубов кариесом рассчитывали общепринятый показатель интенсивности кариеса — КПУ [7].

Вариационная статистическая обработка данных проведена при помощи программы Excel 2003 и Statistica 6.0. для Windows.

### Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов, страдающих поражением СОПР в результате лучевой терапии (30–60 Гр), основными жалобами были: ксеростомия, боль при приеме пищи, покраснение СОПР и губ. Изменения слизистой оболочки после лучевой терапии у больных характеризовались выраженной сухостью СОПР и губ, гиперемией, отеком, потерей блеска и появлением складок на слизистой оболочке щек, губ, реже — на мягком небе. На языке явления гиперемии отмечались только на боковых поверхностях. На твердом небе также выявлялась гиперемия слизистой оболочки, отек, реже потеря блеска и легкая складчатость. Эрозии, покрытые фибрином, локализовались в основном на слизистой оболочке и красной кайме верхней губы.

У всех пациентов при первом осмотре выявлена ксеростомия, различающаяся по степени выраженности (I–III степень). При нарушении функции слюнных желез III степени, когда функция слюноотделения полностью угнетена, у больных отмечены болезненные ощущения в слюнных железах, резкая сухость во рту, боль при еде, нарушение сна, речи. Наблюдались явления стоматита, СОПР сухая, гиперемирована, с трещинами, эрозиями. Губы сухие, шелушатся, покрыты корками. Час-

то выявляется множественный кариес зубов.

В процессе исследований выявлено, что степень выраженности ксеростомии напрямую зависит от принятой общей лучевой дозы. Симптомы, характерные для III степени ксеростомии, проявлялись при кумулятивной дозе облучения 50–60 Гр. И наблюдались на протяжении 1,5–2 лет.

Под нашим наблюдением находились больные, у которых в основном выявлялась ксеростомия I и II степеней, динамика симптомов зависела от времени, прошедшего с момента лучевой терапии, проявляя обратимый процесс, свидетельствующий об отсутствии структурных поражений слюнных желез.

Восстановление слюноотделения у этих больных наблюдалось в течение 3–15 мес. после облучения. Динамика выраженности ксеростомии при стоматологическом лечении онкобольных после лучевой терапии представлена в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, восстановление слюноотделения — довольно длительный процесс, при этом в основной группе больных он проходил более выраженно и быстрее.

У всех больных после облучения показатели секреторной функции были снижены и составляли у пациентов контрольной группы до стимуляции в среднем  $(0,44 \pm 0,02)$  мл/мин, после стимуляции —  $(1,14 \pm 0,03)$  мл/мин, у пациентов основной группы до стимуляции —  $(0,45 \pm 0,02)$  мл/мин, после стимуляции —  $(1,08 \pm 0,04)$  мл/мин. Сниженная саливация, обусловленная воздействием лучевой терапии, в процессе наблюдения претерпевает восстановление или приближение к нормальным значениям. Достоверных различий в восстановлении показателей секреторной функции слюнных желез у больных исследуемых групп не выявлено.



Распределение пациентов по степени выраженности ксеростомии при лечении, абс. (%)

Степень ксеростомии	Контрольная группа				Основная группа			
	До лечения	1 мес.	6 мес.	1 год	До лечения	1 мес.	6 мес.	1 год
I	10 (50)	6 (30)	4 (20)	2 (10)	14 (63,6)	8 (36,4)	3 (13,6)	2 (9,1)
II	6 (30)	4 (20)	4 (20)	3 (15)	5 (22,7)	3 (13,6)	2 (9,1)	1 (4,55)
III	4 (20)	4 (20)	3 (15)	2 (10)	3 (13,6)	2 (9,1)	2 (9,1)	1 (4,55)
Норма	—	6 (30)	9 (45)	13 (65)	—	9 (40,9)	15 (68,2)	18 (81,8)

Таблица 2

**Характеристика  
лучевых реакций СОПР  
онкобольных после лучевой  
терапии, абс. (%)**

Группы наблюдения	Степень лучевых реакций по шкале RTOG	
	I-II	III
Контрольная, n=20	8 (40)	12 (60)
Основная, n=22	10 (45,4)	12 (54,5)

Сравнительные данные по выявлению лучевых реакций СОПР у больных основной и контрольной групп, развитие которых зависело от суммарной дозы облучения, представлены в табл. 2.

При наблюдении фиксировались симптомы лучевых реакций СОПР: гиперемия, отек, кровоточивость десен, очаговый или сливной эпителиит, эрозивные и язвенно-некротические процессы. У 50–60 % пациентов после облучения (20–40 Гр) наблюдались явления лучевого стоматита, ги-

перемия слизистой оболочки. Чаще всего наблюдались развитие отека и эрозий слизистой оболочки, кровоточивость десен, реже — явления очагового или сливного эпителиита после облучения суммарной дозой 40–60 Гр.

В основной группе в процессе лечения существенно снижались проявления лучевых осложнений. Кровоточивость десен, эрозий и язвы СОПР выявлялись в 2 раза реже через месяц после лечения, чем в контрольной группе. При этом язвы, явления некроза и сливной эпителиит не зарегистрированы ни у одного пациента этой группы через месяц после начала лечения (табл. 3).

Перед началом лечения гигиеническое состояние полости рта у 61 % пациентов было оценено как неудовлетворительное. Средний уровень качества гигиены, определяемый с помощью индекса Федорова — Володкиной, оказался равен (2,44±0,31) балла. У этих же больных обнаружена высокая интенсивность кари-

озного процесса (среднее значение индекса КПУ — 18,05±±2,40). Распространенность кариеса у больных обеих групп достигала 100 %.

После месячного курса лечения было достигнуто статистически значимое улучшение гигиенического состояния полости рта у пациентов основной группы, в контрольной группе уменьшение значения индекса гигиены было достоверно менее выражено (табл. 4).

У пациентов основной группы после местного применения апигеля наблюдалось временное устранение сухости во рту, купирование чувства дискомфорта, улучшалось состояние СОПР, отмечались положительные сдвиги качественных характеристик ротовой жидкости (уменьшалась вязкость, пенистость), что значительно повысило качество жизни больных. Пациенты могли принимать пищу без выраженного болевого синдрома и значительно реже прибегали к полосканию полости рта или ис-

Таблица 3

**Частота местных проявлений лучевых реакций  
у пациентов с новообразованиями в области головы и шеи  
после лучевой терапии в процессе лечения**

Объективные симптомы	Контрольная группа				Основная группа			
	До лечения	2 нед.	1 мес.	3 мес.	До лечения	2 нед.	1 мес.	3 мес.
Гиперемия	9	5	2	2	9	4	0	0
Отек	6	4	3	3	8	3	1	1
Кровоточивость десен	9	6	4	2	7	3	2	1
Очаговый эпителиит	5	4	3	2	5	3	1	0
Сливной эпителиит	2	1	0	0	3	1	0	0
Язвы	4	3	2	0	4	2	0	0
Некрозы	2	2	1	1	1	1	0	0



Таблица 4  
Изменение гигиенического состояния полости рта при лечении больных с новообразованиями в области головы и шеи после лучевой терапии

Группа больных	Значения индекса гигиены, баллы	
	До лечения	1 мес. лечения
Контрольная, n=20 P <sub>кисх</sub>	2,41± ±0,32	2,18± ±0,26
	—	>0,05
Основная, n=22 P <sub>кисх</sub>	2,48± ±0,30	1,74± ±0,25
	—	<0,05
P <sub>контр.</sub>	>0,05	>0,05

пользованию искусственной слюны.

Таким образом, применение геля «Апидент» в комплексной терапии лучевых реакций СОПР у больных с новообразованиями в области головы и шеи после проведения лучевой терапии способствовало существенному снижению выраженности объективных симптомов лучевых реакций и быстрому их купированию. По сравнению с пациентами, у которых противовоспалительная терапия проводилась традиционными методами, у больных, в схему лечения которых включали местное применение апигеля, отмечено снижение частоты выявления отека и эрозий СОПР, реже наблюдались кровоточивость десен, явления очагового и сливного эпителиита, язвенно-некротические процессы. Отмечено более быстрое уменьшение степени выраженности ксеростомии, что способствовало улучшению гигиенического состояния полости рта, предотвращению вторичной микробной колонизации поврежденных слизистых поверхностей. Применение геля «Апидент» в комплексном лечении лучевых реакций СОПР благоприятно влияло на повышение качества жизни больных с новообразова-

ниями в области головы и шеи после лучевой терапии и сокращало сроки реабилитации.

### Выводы

Местное применение геля «Апидент» в комплексной терапии лучевых реакций слизистой оболочки полости рта у больных с новообразованиями в области головы и шеи, подвергшихся лучевому лечению, быстрее снижает выраженность лучевых реакций и купирует их.

Включение в схему лечения апигеля способствует уменьшению степени ксеростомии, улучшению гигиенического состояния полости рта.

Результаты исследований свидетельствуют о перспективности применения геля «Апидент» при лечении и профилактике лучевых реакций СОПР у больных с новообразованиями в области головы и шеи после лучевой терапии для повышения качества жизни и уровня реабилитации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика и лечение ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки препаратами «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» у больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны / Л. З. Вельшер, А. В. Бойко, Н. П. Шипилина, А. В. Нечеснюк // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 39–45.
2. Воробьев Ю. И. Лучевая терапия злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и стоматологические проблемы / Ю. И. Воробьев // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 24–29.
3. Trotti A. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patient with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review / A. Trotti, L. Bellm, J. Epstein // Radiother. Oncol. – 2009. – Vol. 66. – P. 253–262.
4. Пожарицкая М. М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия. Стимуляция слюноотделения / М. М. Пожарицкая // Клиническая стоматология. – 2005. – № 3. – С. 42–45.
5. Cox J. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J. Cox, J. Stetz, T. Pajak

// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Т. 30, N 5. – P. 1341–1346.

6. Нурмагомедов А. М. Гигиена полости рта, состояния зубов и разработка мер защиты у больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области при проведении лучевой терапии / А. М. Нурмагомедов // Мед. радиология. – 1992. – № 2. – С. 64–69.

7. Росток Д. Слюна и кариес зубов: диагностические тесты в зубо-врачебной практике / Д. Росток, Ю. Кройча, В. Кузнецова // Стоматология. – 2001. – № 5. – С. 7–10.

8. Пат. 65288 Украина МПК (2006.01) : A61R31/70 A61R31/195 A61R35/56 Гель для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота різного генезу / Кравченко Л. С., Солоденко Г. М.; заявник і патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. – № u201108599; заявл. 11.07.2011; опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22.

### REFERENCES

1. Velshe L.Z., Boiko A.B., Shipilina N.P., Nechesnyuk A.V. Prophylaxis and treatment of early radiation reactions of the oral mucous membrane and pharynx with the preparations "coletex-gel-DNA" and "coletex-gel DNA-L" in patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal zones. *Medical radiology and radiation safety* 2012; 57 (1): 39-45.
2. Vorobyev Yu.I. Radiation therapy of malignant tumours of the maxillofacial area and dental problems. *Russian dental journal* 2006; 5: 24-29.
3. Trotti A., Bellm L., Epstein J. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patient with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother. Oncol.* 2009; 66: 253-262.
4. Pozharitskaya M.M. The role of saliva in physiology and development of the pathological process of the solid and soft tissues of the oral cavity. Xerostomia. Stimulation of salivation. *Clinical dentistry* 2005; 3: 42-45.
5. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 30 (5): 1341-1346.
6. Nurmamedov A.M. Hygiene of the oral cavity, conditions of the teeth and development of protective measures in patients with malignant tumours, maxillofacial area in radiation therapy. *Medical radiology* 1992; 2: 64-69.
7. Rostoka D., Kroycha Yu., Kuznetsova V. Saliva and caries of the teeth: diagnostic tests in dental surgery practice. *Dentistry* 2001; 5: 7-10.
8. Kravchenko L.S., Solodenko G.M. Patent 65288 Ukraine MПК (2006.01) A61R31/70 A61R31/195 A61R35/56. Gel for treatment of oral mucous membranes of different origin. *Zayavnyk i patentovlasnyk Odes. nats. med. univers.* N u201108599; zayav. 11.07.2011; publish. 25.11.2011, Bul. N 22.

Поступила 17.02.2014





I. К. Новицька, Л. М. Білищук

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ МІНЕРАЛІЗУЮЧОЮ ФУНКЦІЄЮ СЛИНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна  
Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

УДК 616.314-002-053.2/.6:616.316:577.128

И. К. Новицкая, Л. Н. Билицук

### ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ СО СНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛИЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ СЛЮНЫ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

*Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина*

Исследования, проведенные через 6 мес., показали, что интенсивность кариеса не изменилась по отношению к исходному уровню, саливация несколько увеличилась, минерализующий потенциал ротовой жидкости увеличился до уровня достоверности отличий по отношению к исходным данным.

Через 1 год у детей наблюдалась позитивная динамика по всем показателям: увеличение скорости слюноотделения, повышение минерализующего потенциала ротовой жидкости как по показателям кристаллообразования, так и по содержанию основных минеральных элементов Са и Р. Коэффициент Са/Р увеличился в 2 раза по отношению к данным, зафиксированным до начала исследования. Концентрация фтора повысилась более чем в 1,5 раза.

Применение комплекса профилактических средств способствовало увеличению слюноотделения, повышению минерализующего потенциала ротовой жидкости и, как следствие, снижению интенсивности кариеса у детей.

**Ключевые слова:** минерализующая функция слюны, кариес, профилактика.

UDC 616.314-002-053.2/.6:616.316:577.128

I. K. Novitska, L. M. Bilyshchuk

### FEATURES OF PREVENTION OF CARIES OF TEETH AT CHILDREN WITH THE REDUCED MINERALIZING FUNCTION OF THE SALIVA

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

*The Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine*

**The purpose** of the research is studying efficiency of complex of measures recommended for prevention of caries development, which is caused by saliva mineralization function deficiency. It was used remineralizing gel "Slurem" (patent of Ukraine N 81886) and food addition "Pecto Dent", developed by scientists of Ukraine.

**Materials and methods.** 20 children of 12–13-year-old age took part in research. Examinations: salivation rate in ml/min (the norm of salivation is 0.5–1.0 ml/min; caries intensity, mineralizing potential of oral liquid (P, Ca, F).

The research was conducted in 6 months. It demonstrated that intensity of caries did not change as compared to initial level, sialosis increased, mineralizing potential of oral liquid increased to the level of authenticity of differences in relation to basic data.

After 1 year coefficient of Ca/P increased 2 times as compared to beginning of research. The concentration of fluorine — increased 1.5 times.

**Key words:** mineralizing function of saliva, caries, prevention.

#### Вступ

Чітко встановлено, що гіпосаливація — це один з чинників ризику розвитку карієсу [1–3], у зв'язку з порушенням дуже важливої функції слини — мінералізуючої. Слина є комплексною біологічною рідиною, що здійснює мінералізацію емалі зубів після їх проризування і забезпечує опти-

мальний склад при функціонуванні слиних залоз [4; 5].

В основі мінералізуючої функції слини лежать механізми, що перешкоджають виходу з емалі складових її компонентів і сприяють надходженню таких компонентів із слини в емаль.

При оцінці мінералізації та демінералізації емалі зубів важливе значення мають концентрація кальцію, фосфору і

фтору, рН та іонна сила слини [6; 7].

Середня кількість кальцію в слині становить 0,04–0,08 г/л, неорганічного фосфору — від 0,06 до 0,24 г/л. Важливим фактором є постійний рівень секреції кальцію та фосфору під впливом різних чинників протягом доби, що надзвичайно важливо для підтримки гомеостазу зубних тканин [4].



Вміст фтору в слині у середньому дорівнює 1,1 мг/л [8].

**Мета** даної роботи полягає у вивченні карієспрофілактичної ефективності комплексу профілактичних засобів, рекомендованих для запобігання розвитку карієсу при зниженні мінералізуючої функції слини, зумовленої гіпосалівацією, — ремінералізуючого гелю «Слюрем» (ТУ У 20.4-02012-001: 2012) і харчової добавки «ПектоДент» (ТУ У15.8-24680330-001-2004), розробленої вченими України.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 20 дітей 12–13-річного віку з високою активністю карієсу (КПУ більше 4), зумовленою, в першу чергу, недостатнім вмістом у ротовій рідині основних мінеральних компонентів, що беруть участь у мінералізації зубів, — кальцію, фосфатів і фтору.

Спеціально для профілактики карієсу в осіб з гіпосалівацією був розроблений мінералізуючий гель для порожнини рота «Слюрем» (патент України № 81886). До складу гелю включені препарати, що є джерелами іонізованих форм кальцію і фтору. При нанесенні на емаль зубів і слизову оболонку порожнини рота гель здатний утримуватися до 2 год, поступово розчиняючись у ротовій рідині та виділяючи складові мінерали в іонізованому вигляді, які потім включаються в емаль зубів.

Як джерело кальцію до складу гелю введено нанокальцид суспензію (гідроксіпатит кальцію). Гідроксіпатитні наноконструкції виділяються тим, що мають дуже високу біодоступність кальцію і фосфатів [9]. Фторид натрію (Sodium fluoride), включений до складу ремінералізуючого гелю, здатний у порожнині рота утворювати іонізований фтор. Він використовується у засобах, призначених для профілактики та лікування карієсу зубів [10].

«ПектоДент» містить полісахарид — пектин яблучний, що складається з комплексу мінералів і вітамінів. Він рекомендований як карієспрофілактичний засіб. Є порошком, який при з'єднанні з водою набуває гелевих властивостей, його можна наносити на емаль зубів.

Карієспрофілактичний комплекс застосовували двічі на рік за такою схемою: протягом 2 тиж. нанесення на емаль суспензії двох різних складів «ПектоДента» (експозиція 10 хв) і потім чищення зубів уранці (складом № 1 — «кислий») і увечері (складом № 2 — «солодкий»). Потім впродовж 1 міс. (не менше ніж за 2 год після звичайного чищення зубів) нанесення на емаль і слизову оболонку рота гелю «Слюрем» до повного його розчинення.

У дітей досліджували швидкість салівації уранці за однакових умов: не менше ніж за 2 год після вживання їжі та води, а також догляду за порожниною рота [11]. Вивчали інтенсивність карієсу [12] та міне-

ралізуючий потенціал ротової рідини за методом П. А. Леуса (вивчення кристалоутворювання слини) [13] і біохімічним методом за вмістом у ротовій рідині кальцію, фосфору [11] і фтору. Кількість фтору визначали із застосуванням фторселективного електрода [14].

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження подаються в табл. 1.

У дітей до початку дослідження були зафіксовані такі показники: інтенсивність карієсу — КПУ  $4,8 \pm 0,05$ ; швидкість слиновиділення —  $(0,34 \pm 0,04)$  мл/хв, мінералізуючий потенціал ротової рідини за типом кристалізації слини —  $(1,7 \pm 0,1)$  бала, вміст кальцію низький —  $(0,29 \pm 0,03)$  ммоль/л, у зв'язку з чим і коефіцієнт Ca/P був низьким —  $0,080 \pm 0,001$ , що свідчить про переважання процесів демінералізації над ремінералізацією. Також нижчою за норму була концентрація фтору в ротовій рідині —  $(0,24 \pm 0,03)$  мг/л.

Таблиця 1

#### Карієспрофілактична ефективність ремінералізуючого гелю «Слюрем» у дітей зі зниженим мінералізуючим потенціалом ротової рідини

Досліджуваний показник	Початковий рівень	Через 6 міс.	Через 1 рік
КПУ, бали	$4,8 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,5$ P>0,05	$4,9 \pm 0,4$ P>0,05
Приріст карієсу	—	0	$0,1 \pm 0,0$
Швидкість салівації	$0,34 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,04$ P>0,05	$0,42 \pm 0,05$ P>0,05
Мінералізуючий потенціал ротової рідини (за типом кристалоутворення), бали	$1,7 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$ P<0,001	$2,9 \pm 0,3$ P<0,001
Вміст у ротовій рідині Ca, ммоль/л	$0,29 \pm 0,03$	—	$0,62 \pm 0,07$ P<0,001
Вміст у ротовій рідині P, ммоль/л	$3,63 \pm 0,49$	—	$3,88 \pm 0,41$ P>0,05
Кальцій/фосфорний коефіцієнт	$0,080 \pm 0,001$	—	$0,16 \pm 0,02$ P<0,001
Вміст у ротовій рідині фтору, мг/л	$0,24 \pm 0,03$	—	$0,38 \pm 0,05$ P<0,02

*Примітка.* Достовірність відмінностей P розраховано щодо початкового рівня.



Дослідження, проведені через 6 міс., показали, що інтенсивність карієсу не змінилася щодо відношення до початкового рівня, салівація дещо збільшилася, мінералізуючий потенціал ротової рідини підвищився до рівня достовірності відмінностей щодо початкових даних.

Через 1 рік у дітей спостерігалася позитивна динаміка за усіма показниками: збільшення швидкості слиновиділення, незначний приріст карієсу (тільки у 2 дітей з 20 виявлені нові порожнини в зубі у вигляді початкового карієсу) і підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини як за показниками кристалоутворення, так і за вмістом основних мінеральних елементів Са і Р. Коефіцієнт Са/Р збільшився удвічі щодо даних, зафіксованих до початку дослідження. Концентрація фтору підвищилася більш ніж в 1,5 рази.

Вищенаведене свідчить про те, що застосування комплексу профілактичних засобів у дітей зі зниженою мінералізуючою функцією ротової рідини, зумовленою також гіпосалівацією, сприяє прискоренню салівації, збільшенню мінералізуючого потенціалу ротової рідини і, як наслідок, знижує інтенсивність карієсу у дітей.

## Висновок

У дітей зі зниженим мінералізуючим потенціалом ротової рідини, зумовленим гіпосалівацією та іншими внутрішніми і зовнішніми чинниками, для запобігання демінералізації емалі та профілактики карієсу необхідно провести активну ремінералізуючу терапію із застосуванням засобів, що характеризуються пролонгованою дією на ротову рідину та емаль зуба, зокрема спеціального ремінералізуючого гелю «Слюрем» і суспензії «ПектоДент».

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Функциональная активность слюнных желез и стоматологическая патология у детей* / Т. П. Терешина,

И. В. Лучак, Н. В. Мозговая, О. И. Скиба // *Вестник стоматологии*. – 2008. – № 1. – С. 73–74.

2. *Lenander-Lumicari M. Saliva and dental caries* / M. Lenander-Lumicari, V. Liomaranta // *Adv. Dent. Res.* – 2000. – N 14. – P. 40–47.

3. *Levine M. Susceptibility to dental caries and the salivary proline-rich proteins* / M. Levine // *Int J. Dent.* – 2011. – Vol. 62, N 5. – P. 388–390.

4. *Бутвиловский А. В. Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов* / А. В. Бутвиловский, Е. В. Барковский, И. С. Кармалькова // *Вестник Витебского гос. мед. ун-та*. – 2011. – № 1. – С. 138.

5. *Eubanks D. L. The basics of saliva* / D. L. Eubanks, K. A. Woodruff // *J. Vet. Dent.* – 2010. – Vol. 27,(4). – P. 266–267.

6. *Скрипкина Г. И. Типы микрокристаллизации слюны в совокупности с физико-химическими параметрами ротовой жидкостью у кариес-резистентных детей школьного возраста* / Г. И. Скрипкина, А. Н. Пятаева, В. Г. Сунцов // *Институт стоматологии*. – 2011. – № 1. – С. 118–131.

7. *Relation of salivary calcium, phosphorus and alkaline phosphatase with the incidence of dental caries in children* / K. E. Vijayaprasad, K. S. Ravichandra, A. A. Vasa, S. Suzan // *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* – 2010. – Vol. 28, N 3. – P. 156–161.

8. *Fluoride in mixed human saliva after different topical fluoride treatment and possible relation to caries inhibition* / C. Bruun, D. Lambrou, M. J. Larsen [et al.] // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 1982. – Vol. 10. – P. 124–129.

9. «Нанофлюор» – биоактивный фторирующий лак нового тысячелетия / В. Ф. Посохова, В. В. Чуев, А. А. Бузов [и др.] // *Институт стоматологии*. – 2011. – № 1. – С. 51–53.

10. *Кисельникова Л. П. Перспективы местного применения фторидов в клинической стоматологии* / Л. П. Кисельникова // *Стоматология для всех*. – 2007. – № 3. – С. 18–21.

11. *Леонтьев В. К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии: метод. пособие* / сост.: В. К. Леонтьев, Ю. А. Петрович. – Омск, 1976. – 95 с.

12. *Виноградова Т. Ф. Диспансеризация детей у стоматолога* / Т. Ф. Виноградова. – М.: Медицина, 1978. – 184 с.

13. *Леус П. А. Клинико-экспериментальное исследование патогенеза, патогенетической консервативной терапии и профилактики кариеса зубов: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология»* / П. А. Леус. – М., 1977. – 40 с.

14. *Клиническое изучение средств для ухода за полостью рта: метод.*

*рекомендации / сост.: К. Н. Косенко, Т. П. Терешина [и др.]* – К.: Государственный фармакол. центр МЗ Украины, 2004. – 31 с.

## REFERENCES

1. Tereshina T.P., Luchak I.V., Mozgovaya N.V., Skiba O.I. Functional activity of salivary glands and dental pathology in children. *Vestnik stomatologii* 2008; 1: 73-74.

2. Lenander-Lumicari M., Liomaranta V. Saliva and dental caries. *Adv. Dent. Res* 2000; 14: 40-47.

3. Levine M. Susceptibility to dental caries and the salivary proline-rich proteins. *Int J. Dent* 2011; 62 (5): 388-390.

4. Butvilovskiy A.V., Barkovskiy E.V., Karmalkova I.S. Chemical basics of demineralization and remineralization of dental enamel. *Vestnik Vitebskogo gos. meditsinskogo un-ta* 2011; 1: 138.

5. Eubanks D.L., Woodruff K.A. The basics of saliva. *J. Vet. Dent* 2010; 27 (4): 266-267.

6. Skripkina G.I., Pitaeva A.N., Suntsov V.G. Types of microcrystallisation of saliva in aggregate with the physical-chemical parameters of mouth liquid at the caries resistant children of school age. *Institut Stomatologii* 2011; 1: 118-131.

7. Vijayaprasad K.E., Ravichandra K.S., Vasa A.A., Suzan S. Relation of salivary calcium, phosphorus and alkaline phosphatase with the incidence of dental caries in children. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent* 2010; 28 (3): 156-161.

8. Bruun C., Lambrou D., Larsen M.J. et al. Fluoride in mixed human saliva after different topical fluoride treatment and possible relation to caries inhibition. *Community Dent. Oral Epidemiol* 1982; 10: 124-129.

9. Posokhova V.F., Chuev V.V., Buzov A.A. et al. "Nanofluor" – bioactive fluoride of the new generation. *Institut stomatologii* 2011; 1: 51-53.

10. Kiselnikova L.P. Perspectives of local usage of fluorides in clinical dentistry. *Stomatologiya dlya vseh* 2007; 3: 18-21.

11. *Leontev V.K., Petrovich Yu.A. Biohimicheskie metody issledovaniya v klinicheskoy i eksperimentalnoy stomatologii (Metodicheskoe posobie)*. Omsk, 1976. 95 p.

12. *Vinogradova T. F. Dental prophylaxis in children*. M., Meditsina, 1978. 184 p.

13. *Leus P.A. Clinical-experimental research of pathogenesis, pathogenetic conservative therapy and prophylaxis of caries: avtoref. dis. na soiskanie uchenoj stepeni doktora med. nauk: спец. 14.00.21 "Dentistry"*. M., 1977. 40 p.

14. *Kosenko K.N., Tereshina T.P., Levitskiy A.P., Mozgovaya N.V., Bliznyuk A.A. Clinical study of drugs for oral care metod. rekomendatsii*. Kiev: Gos. farmakologicheskij tsentr MZ Ukrainy, 2004. 31 p.

Надійшла 18.02.2014



З. В. Чумак, А. А. Зелинский, Н. В. Шаповал, Н. С. Истерин  
**ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНО-РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА  
И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ  
ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОГО ЭНДОМЕТРИЯ**

Одесский городской центр по проблемам климактерия, Одесса, Украина

УДК 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

З. В. Чумак, А. А. Зелинский, Н. В. Шаповал, Н. С. Истерин

**ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНО-РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОГО ЭНДОМЕТРИЯ**

*Одесский городской центр по проблемам климактерия, Одесса, Украина*

В результате проведения иммуногистохимического исследования маркера пролиферации Ki-67 и ER, PR в образцах эндометриальной ткани 60 женщин с гиперпластическими процессами и аденокарциномой и 15 пациенток с двухфазным менструальным циклом было выявлено, что экспрессия протеина Ki-67 увеличивалась по мере прогрессирования степени пролиферативного процесса. Рецепторный аппарат эндометрия характеризовался преобладанием PR над ER при простой и комплексной гиперплазии, а при атипических формах установлено преобладание ER над PR, что в условиях эстрогенного влияния может способствовать неконтролируемому пролиферативному действию. Проявление изучаемых процессов было более выражено в эпителиальных клетках эндометрия, чем в стромальных, и характеризовалось выраженной очаговостью.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, иммуногистохимия, пролиферация, Ki-67, ER, PR.

UDC 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

Z. V. Chumak, A. A. Zelinsky, N. V. Shapoval, N. S. Isterin

**ESTIMATION OF HORMONE-RECEPTOR STATUS AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA**

*The Odessa City Centre of Climacterical Problems, Odessa, Ukraine*

**Objective:** Studying development and expression proliferation marker Ki-67, ER, PR in epithelial and stromal endometrium at hyperplasia processes and their prognostic significance determination.

**Materials and methods.** An immunohistochemical investigation of endometrium was done in 74 women. The main group consisted of 60 women with hyperplasia of endometrium and adenocarcinoma (11 — simple hyperplasia without atypia, 18 — complex hyperplasia without atypia, 10 — simple hyperplasia with atypia, 13 — complex hyperplasia with atypia, 8 — adenocarcinoma), the control group consisted of 15 patients with morphological unchanged endometrium (proliferation stage n=6, secretion stage n=9). We defined proliferation markers Ki67 and ER, PR in epithelial and stromal endometrium by using immunohistochemical methods.

**Results and discussion.** Increasing expression of the protein Ki-67 by the progression of stage of the proliferative process was identified as a result of immunohistochemical research. The receptor apparatus of endometrium was characterized by a predominance PR over ER by the simple and complex hyperplasia and predominance ER over PR by the atypical form.

**Conclusions.** Estrogens, in case of their own receptor predominance over progesterone receptors, have uncontrolled proliferative influence which is accompanied by elevated levels of expression of the proliferation marker Ki-67.

**Key words:** endometrial hyperplasia, immunohistochemistry, proliferation, Ki-67, ER, PR.

## Вступление

Гиперплазия эндометрия (ГЭ), являясь гетерогенной группой патологических изменений слизистой оболочки матки, вызывает постоянный интерес у исследователей на протяжении уже многих десятилетий. Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза данного заболевания, многие вопросы остаются нерешенными [1; 8], а высокая

частота рецидивирования — от 30 % после лечения до 50 % без лечения (Е. М. Вихляева, 1990) — и возможность малигнизации, в зависимости от предшествующей формы от 1–5,6 % до 30–45 % (Я. В. Бохман и соавт., 1995; D. M. Gruber et al., 1999; Г. Е. Чернуха, 2009), диктуют поиск новых критериев в оценке состояния эндометрия, эффективности консервативной терапии, а также выбора тактики лечения.

Роль несбалансированного гормонального влияния в развитии ГЭ хорошо известна, уровень рецепторного аппарата изменяется не только от фазы менструального цикла [2; 3], но и от наличия пролиферативного процесса, хотя данные исследований о содержании рецепторов к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR) крайне мозаичны и противоречивы. Установлено наличие высокого содержания рецепторов



к половым стероидам при простой ГЭ с тенденцией к уменьшению при комплексной и значительным уменьшением — при атипической [5; 10], другими исследователями существенных изменений в рецепторном аппарате эндометрия при пролиферативных процессах обнаружено не было [7].

Определенная роль в возникновении ГЭ и ее последующем поведении отводится пролиферативной активности клеток [9]. Одним из наиболее распространенных и перспективных маркеров пролиферации служит Ki-67 как антиген, который экспрессируется практически во всех фазах клеточного цикла ( $G_1$ , S,  $G_2$ , M, кроме  $G_0$ ), что позволяет судить о величине пролиферативного пула и использовать данный протеин для оценки темпов роста, онкологической сущности и агрессивности опухоли [4].

Несмотря на огромный интерес исследователей к данной проблеме, эффективность применения отдельных иммуногистохимических маркеров и их сочетаний для диагностики ГЭ все еще остается недостаточно изученной, как и их роль в биомолекулярных механизмах развития различных форм пролиферативных процессов эндометрия и оценке перспективы их озлокачествления.

**Цель** исследования — установить уровни экспрессии протеина Ki-67, рецепторов эстрогена и прогестерона в эпителии и строме эндометрия при гиперпластических состояниях и определить их прогностическую значимость.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на материале соскобов эндометрия 60 женщин в возрасте от 36 до 57 лет (средний возраст  $47,3 \pm 4,5$  года) с патогистологически верифицированным диагнозом гиперплазия эндометрия и 15 образцов

эндометрия, полученного в процессе подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям (контрольная группа). В результате дифференциации пролиферативных процессов согласно классификации, разработанной субкомитетом по телу матки Международного общества гинекологов-патологов (1994), были сформированы следующие группы: I группа — простая гиперплазия эндометрия без атипии (ПГ) — 11, II группа — комплексная гиперплазия без атипии (КГ) — 18, III группа — простая гиперплазия с атипией (ПГА) — 10, IV группа — комплексная гиперплазия с атипией (КГА) — 13, V группа — аденокарцинома (АК) — 8, VI группа (контрольная) — морфологически неизменный эндометрий — 15 (фаза пролиферации — 6, фаза секретиции — 9).

Перед проведением иммуногистохимического исследования полученный материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине и заливали в парафиновые блоки, после чего готовили гистологические срезы на микротоме HESTION ERM3100 (Япония) толщиной 4–5 мкм (не менее двух срезов на каждое гистологическое стекло), окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы наклеивались на высокоадгезивные предметные стекла Super Frost Plus (Германия). После высокотемпературной демаскировки в Трис-ЭДТА буфере pH 9,0 на срезы наносили первичные антитела против ER (Moa-Hu Estrogen Receptor), PR (Moa-Hu Progesterone Receptr). В качестве первичных специфичных антител использовали антитела к Ki-67 (DAKO, Германия). Визуализацию продуктов реакции проводили с использованием системы детекции EnVision+ с хромогеном DAB+ (все реактивы фирмы DAKO, США). Препараты докрашивали гематоксилином,

заклучали в бальзам и оценивали результаты иммуногистохимической реакции с помощью светового микроскопа N306 (Япония) с цифровой фотокамерой DM800 (Япония). Оценку результатов проводили полуколичественным методом путем подсчета процента позитивно окрашенных ядер (отдельно в эпителии желез и строме эндометрия) и интенсивности окрашивания, которую оценивали визуально. Результаты реакции для ER и PR оценивали в баллах по шкале Allred — сумма баллов количества иммуноокрашенных клеток и интенсивность окрашивания: (-) — негативная реакция, H < 50, (+) — H от 50 до 100, (++) — H от 100 до 200, (+++) — H от 200 до 300 единиц.

Числовые результаты исследования обрабатывали статистически с помощью вариационной статистики с критерием Стьюдента, используя стандартные компьютерные программы.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате количественного анализа экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в эндометриальной ткани было выявлено, что при ПГ показатели данного маркера были ниже, чем в контрольной группе, как в клетках эпителия, так и в строме, что составило  $(6,38 \pm 2,33)$  и  $(1,43 \pm 1,03)$  % соответственно. При КГ экспрессия протеина Ki-67 достоверно не отличалась от группы контроля и в эпителии желез была выявлена в  $(9,36 \pm 2,13)$  %, а стромальных —  $(2,04 \pm 1,08)$  %. При ПГА, КГА, а также АК наблюдается увеличение данного показателя по мере прогрессирования степени пролиферативного процесса. Экспрессия данного маркера была более выраженной в эпителиальных клетках желез, нежели в стромальных (табл. 1), и проявлялась выраженной оча-



**Экспрессия протеина Ki-67, рецепторов к эстрогену и прогестерону  
в эндометриальной ткани, M±m**

Маркер	Группа					
	I, n=11	II, n=18	III, n=10	IV, n=13	V, n=8	VI, n=15
Ki-67, %						
Э	6,38±2,33	9,36±2,13	11,04±1,75	15,05±2,78	45,81±3,01	8,01±1,02
С	1,43±1,03	2,04±1,08	3,28±1,34	5,81±2,43	8,43±2,98	2,03±0,02
ER (H-score)						
Э	215,01±8,33	243,26±7,85	259,41±5,41	263,05±9,34	185,51±7,03	269,02±13,21
С	165,33±9,01	174,85±8,37	208,31±7,69	210,47±6,34	149,64±4,31	213,10±7,35
PR (H-score)						
Э	269,03±4,08	239,65±5,69	234,43±9,81	221,65±6,83	217,91±7,01	291,18±9,12
С	254,28±6,03	244,53±5,56	225,43±6,45	219,57±7,43	179,31±6,81	275,04±8,3

Примечание. Э — эпителиальные клетки; С — стромальные клетки.

говостью. Интенсивность экспрессии белка Ki-67 представлена на рис. 1, 2.

В результате проведенного анализа рецепторного статуса нормального, гиперплазированного и неоплазированного эндометрия было установлено, что наибольший уровень экспрессии ER отмечался при атипичической ГЭ, как простой, так и комплексной: в эпителиальных клетках — 259,41±5,41 и 263,05±9,34 соответственно; в стромальных — 208,31±7,69 и 210,47±6,34. Самая низкая экспрессия ER была выявлена при АК, что составило в эпителии 185,51±7,03, а в строме — 149,64±4,31. Более выраженная экспрессия ER наблюдалась в эпителиальных клетках, чем в стромальных, независимо от формы ГЭ. Интенсивность экспрессии ER при различных видах ГЭ представлена нами на рис. 3, 4. Наиболее высокий уровень экспрессии PR был отмечен при ПГ (269,03±4,08 и 254,28±6,03 в эпителиальных и стромальных клетках соответственно), несколько ниже — при КГ (239,65±5,69 и 244,53±5,56), значительно ниже — при атипичической ГЭ, как простой, так и комплексной, что в эпителиальных клетках составило 234,43±9,81 и 221,65±6,83, а в стромальных — 225,43±6,45 и 219,57±7,43 соответственно, и самый низкий при АК — 217,91±

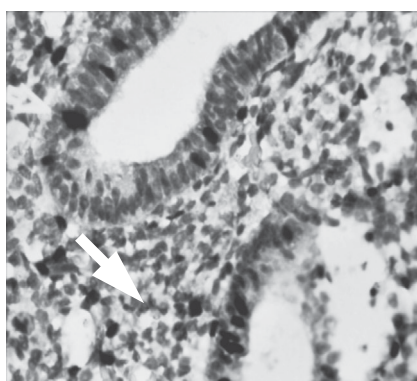


Рис. 1. Комплексная гиперплазия. Экспрессия маркера Ki-67 от 15 до 23 %. ×40

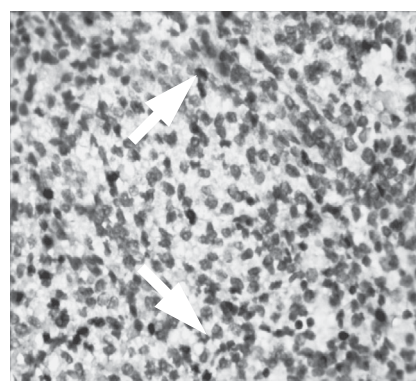


Рис. 2. Комплексная атипичическая гиперплазия. Экспрессия Ki-67 в стромальных клетках от 27 до 39 %. ×40

±7,01 и 179,31±6,81. Интенсивность экспрессии PR представлена на рис. 5, 6.

При ПГ, КГ, ПКА, КГА сохранялось преобладание выраженности рецепторного аппарата в эпителиальных клетках по сравнению со стромальными

ми, в отличие от малигнизированного эндометрия, где данное распределение было проведено условно.

Анализ распределения ER и PR в клетках эндометрия в процентном отношении представляет состояние рецептор-

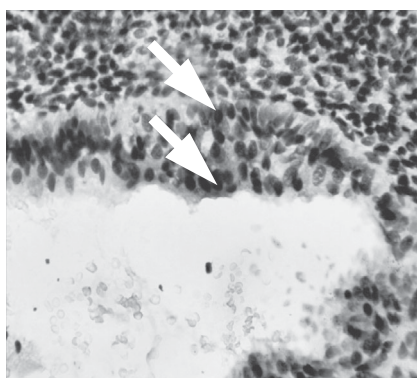


Рис. 3. Комплексная гиперплазия. Экспрессия ER (+++) N=270 в 65 % клеток эпителия. ×40

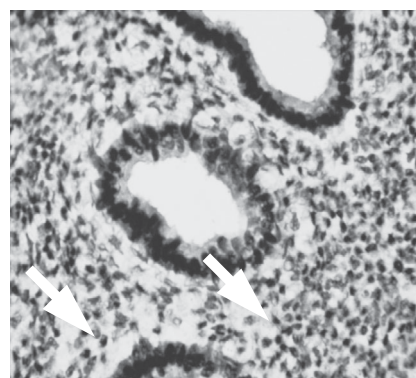


Рис. 4. Комплексная гиперплазия. Экспрессия PR (+++) N=280 в 85 % клеток стромы. ×40

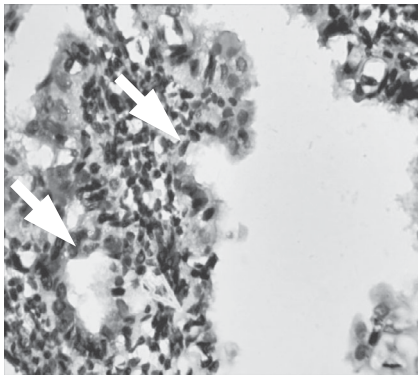


Рис. 5. Аденокарцинома эндометрия. Экспрессия ER (++) N=180 в 55 % клеток эпителия. ×40

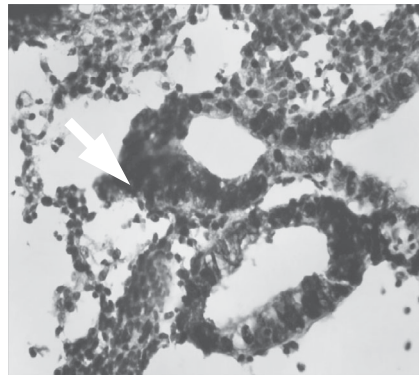


Рис. 6. Аденокарцинома эндометрия. Экспрессия PR (++) N=180 в 47 % клеток стромы. ×40

ного аппарата слизистой оболочки и характеризует функциональную активность каждого вида рецепторов по отношению к состоянию гормонального баланса (рис. 7, 8).

### Выводы

Следует полагать, что эстрогены в условиях преобла-

дания собственных рецепторов над рецепторами прогестерона оказывают неконтролируемое пролиферативное действие, сопровождающееся повышенными уровнями экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Для ER и PR наряду с Ki-67 характерна очаговая экспрессия

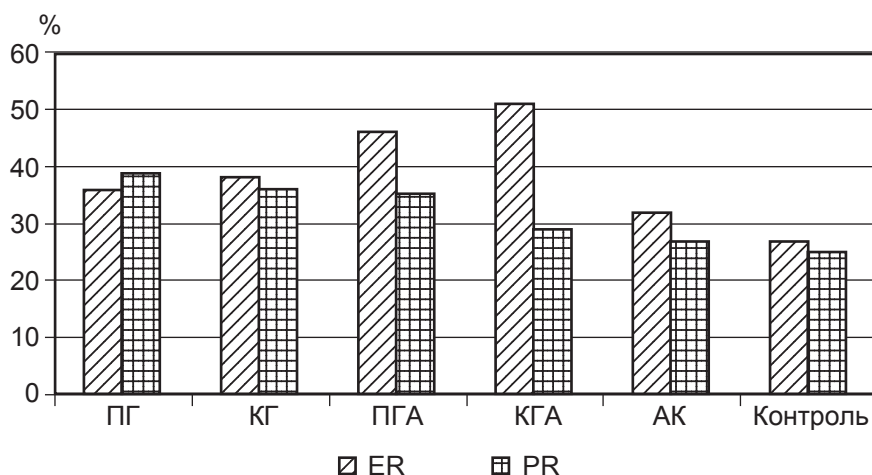


Рис. 7. Экспрессия ER и PR в эпителиальных клетках эндометрия

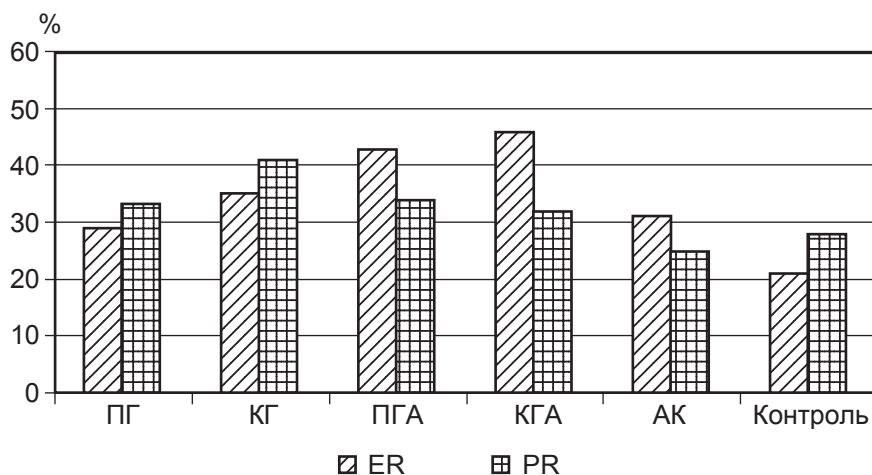


Рис. 8. Экспрессия ER и PR в стромальных клетках эндометрия

с ее преобладанием в поверхностных слоях эндометрия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Захарцева Л. М. Морфологические и иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / Л. М. Захарцева, Л. И. Воробьева, Е. П. Манжура // Онкология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 252–256.
2. Клещев М. А. Возрастные особенности гиперплазии эндометрия / М. А. Клещев, М. Ю. Смирнова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2010. – Т. 22, № 93. – С. 3–8.
3. Евсеев А. В. Особенности гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности эндометриальных полипов / А. В. Евсеев, М. М. Баударбекова, И. А. Кузьо // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 114–117.
4. Ильясова Н. А. Гиперплазия эндометрия: индекс пролиферативной активности и экспрессия рецепторов и их субтипов к эстрогенам и прогестерону / Н. А. Ильясова, В. А. Бурлеев, С. Э. Саркисов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 15–22.
5. Чернуха Г. Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы / Г. Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 11–15.
6. Expression of estrogen receptors b end в protein in endometrial carcinoma / Cai Hong-bing, Zhou Yun-feng, Wang Bi-cheng [et al.] // Cancer Therapy. – 2008. – Vol. 6. – P. 907–912.
7. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium / C. Amalinei, C. Cianga, R. Balan [et al.] // Ann. Anat. – 2011. – Vol. 193 (1). – P. 43–45.
8. Obeidat B. The diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage: how reliable is it? / B. Obeidat, A. Mohtaseb, I. Mataka // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 279, N 4. – P. 489–492.
9. PCNA and Ki67 in endometrial hyperplasia's and evaluation of the potential of malignancy / F. Abike, O. L. Tapisiz, S. Zergeroglu [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2011. – Vol. 32 (1). – P. 77–80.
10. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and histopathological prognostic parameters / S. C. Stoian, C. Siminescu, C. Mărgăritescu [et al.] // Rom. J. Morphol. Embriol. – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 631–636.



## REFERENCES

1. Zahartseva L.M., Vorobeva L.I., Manzhuira E.P. Morphological and immunohistochemical criteria of prognosis at the endometrial cancer. *Onkologiya* 2001; 3 (4): 252-256.
2. Kleshchyov M.A., Smirnova M.Yu. Age features of endometrial hyperplasia. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2010; 22 (93): 3-8.
3. Yevseev A.V., Baudarbekova M.M., Cuzyo I.A. Feature of hormonal-receptor status and proliferativd activity of endometrial polyps. *Patologiya* 2011; 8 (2): 114-117.
4. Ilyasova N.A., Burleev V.A., Sarkisov S.E. Endometrial hyperplasia: index of proliferative activity and expression of receptor and their subtypes to estrogens and progesterone. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2009; 8 (5): 15-22.
5. Chernukha G.Ye. Endometrial hyperplasia: problem development prospects. *Akusherstvo i ginekologia* 2009; 4: 11-15.
6. Hong-bing Cai, Yun-feng Zhou, Bi-cheng Wang et al. Expression of estrogen receptors  $\beta$  and  $\gamma$  protein in endometrial carcinoma. *Cancer Therapy* 2008; 6: 907-912.
7. Amalinei C., Cianga C., Balan R. et al. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptoses related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium. *Ann. Anat.* 2011; 193 (1): 43-45.
8. Obeidat B., Mohtaseb A., Mataka I. The diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage: how reliable is it? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 279, 4: 489-492.
9. Abike F., Tapisiz O.L., Zergerglu S. et al. PCNA and Ki67 in endometrial hyperplasia's and evaluation of the potential of malignancy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32 (1): 77-80.
10. Stoian S.C., Siminescu C., Mărgăritescu C. et al. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and histopathological prognostic parameters. *Rom. J. Morphol. Embriol* 2011; 52 (2): 631-636.

Поступила 21.02.2014

УДК 616.711.6-073.756.8-08-035

В. И. Марамуха

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА РАЗЛИЧИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ И РЕОВАЗОГРАФИИ ПРИ РЕФЛЕКТОРНЫХ И КОМПРЕССИОННО-КОРЕШКОВЫХ СИНДРОМАХ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина

УДК 616.711.6-073.756.8-08-035

В. И. Марамуха

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА РАЗЛИЧИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ И РЕОВАЗОГРАФИИ ПРИ РЕФЛЕКТОРНЫХ И КОМПРЕССИОННО-КОРЕШКОВЫХ СИНДРОМАХ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина

Проведено комплексное обследование 120 пациентов с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника. Выявлены достоверные разнонаправленные различия по параметрам электромиографии и реовазографии у больных с компрессионными корешковыми синдромами (наибольшее ухудшение) в сравнении с пациентами с рефлекторными синдромами. Получены достоверные различия после курса лечения, особенно в группе применения мягких методик мануальной терапии (в 98 % случаев — положительные результаты), что подтверждалось не только субъективным улучшением, но и данными положительной клинической картины (динамики данных электромиографии, реовазографии). Оценка результатов лечения указывает на необходимость применения разработанного лечебного алгоритма для лечения больных с выраженным болевым вертеброгенным синдромом в условиях стационара, что указывает на статистически обоснованную целесообразность безмедикаментозного ведения больных с рефлекторными и корешковыми синдромами поясничного остеохондроза при проведении предложенного комплекса восстановительного лечения.

**Ключевые слова:** остеохондроз позвоночника, мануальная терапия, электромиография, реовазография.





**PATHOGENETIC FEATURES AND PERFORMANCE DIFFERENCES ON THE BACKGROUND OF THERAPY AND PARAMETERS OF ELECTROMYOGRAPHY AND RHEOVASOGRAPHY AT REFLEX AND COMPRESSION-RADICULAR SYNDROME IN PATIENTS WITH LUMBAR OSTEOCHONDROSIS**

*SE "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine", Zaporozhye, Ukraine*

**The purpose** to study the features and parameters of rheovasography and electromyography during reflex and compression-radicular syndromes in patients with osteochondrosis lumbar spine, as well as to assess their performance on the back of specially developed differential treatment protocols.

**Materials and methods.** An integrated study of 120 patients with osteochondrosis of the lumbar spine. There were significant differences in the parameters in different directions of electromyography and rheovasography in patients with radicular syndromes (the most deterioration) compared with patients with reflex syndromes.

**Results.** Significant differences were obtained after a course of therapy, especially in the group with use of soft techniques of manual therapy (98% cases, has yielded positive results), as evidenced not only subjective improvement, but also the positive clinical data (dynamic electromyography and rheovasography).

**Conclusions.** Evaluation of the results indicates the need for a treatment algorithm developed for the therapy of patients with acute pain vertebrogenic syndrome in the hospital, indicating a statistically valid feasibility of drug-free management of patients with reflex and radicular syndromes of lumbar degenerative disc disease during the proposed complex restorative treatment.

**Key words:** osteochondrosis of the spine, manual therapy, electromyography, rheovasography.

Остеохондроз позвоночника (ОХ) — одно из наиболее широко распространенных заболеваний (по данным многих авторов, заболеваемость населения остеохондрозом позвоночника составляет от 60 до 80 %), неврологические осложнения которого резко снижают работоспособность человека, нарушают его социальную адаптацию, ухудшают качество жизни и в ряде случаев приводят к инвалидности [6; 10; 14; 15; 21]. Клинические проявления ОХ поясничного отдела позвоночника занимают одно из первых мест среди причин нарушения физической активности и остаются частой причиной ограничения трудоспособности, инвалидности и снижения качества жизни многих людей, что делает данную проблему социально значимой и актуальной [8, 16].

Несмотря на достаточное количество научных работ, посвященных неврологическим проявлениям ОХ, широкая распространенность патологии, поражение преимущественно людей активного возраста, затяжное течение заболе-

вания обосновывает необходимость поиска новых методов лечения и разрешения вопросов клиники, этиологии и патогенеза заболевания.

Аспекты восстановительного лечения пациентов с ОХ поясничного отдела позвоночника, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в этом направлении, также сохраняют свою актуальность. Продолжаются научный поиск и разработка новых методов и способов восстановительного лечения. Медицина располагает в настоящее время для проведения противоболевой терапии у больных остеохондрозом позвоночника большим количеством средств и методов, разных как по технике выполнения, так и по физиологичности и эффективности [1; 3; 12; 13; 20]. Вместе с тем, использование общеприятной тактики лечения с применением медикаментозной, тракционной терапии и методов физиотерапевтического лечения в большинстве случаев не обеспечивает должного лечебного эффекта и длительной стойкой ремиссии. При этом дан-

ных относительно применения «мягких» методик мануальной терапии (МТ) в современной литературе недостаточно и они порой противоречивы [4; 5; 7; 17]. Также вопросы как самой разработки, так и детерминирования соответствующих адаптированных дифференциально-диагностических комплексов динамики параметров реовазографии, электромиографии и т. д. остаются малоизученными как с патофизиологической, так и с клинической точки зрения. Эти положения и обосновывают цели нашего исследования.

**Цель работы:** исследовать отличительные особенности параметров реовазографии и электромиографии при рефлекторных и компрессионно-корешковых синдромах у больных ОХ поясничного отдела позвоночника, а также оценить их динамику на фоне специально разработанных дифференциально-лечебных протоколов.

### **Материалы и методы исследования**

Нами было проведено комплексное обследование и ди-



намическое наблюдение за 120 пациентами с неврологическими проявлениями ОХ поясничного отдела позвоночника. Диагноз дегенеративно-дистрофической патологии поясничного отдела позвоночника устанавливался на основе клинико-неврологического обследования больных с исследованием вертебрального статуса, определением степени блокирования в позвоночно-двигательных сегментах по А. Stoddard и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника.

Диапазон длительности заболевания составлял от 2 мес. до 31 года, в среднем  $(7,88 \pm 2,10)$  года. Среди обследованных больных ОХ поясничного отдела позвоночника были 63 (52,5 %) мужчины и 57 (47,5 %) женщин в возрасте от 20 до 63 лет, средний возраст составил  $(42,75 \pm 0,50)$  лет. У 15 (12,5 %) пациентов выявлено стационарное течение заболевания, а у 105 (87,5 %) определялось хронически-рецидивирующее течение.

Рефлекторные синдромы поясничного ОХ регистрировались в виде люмбоишалгий и отмечены у 71 (59,17 %) больного. Из них у 42 (59,15 %) больных была правосторонняя, а у 29 (40,85 %) — левосторонняя люмбоишалгия.

По формам проявлений люмбоишалгии мы определяли мышечно-тоническую, вегетативно — сосудистую и нейродистрофическую формы. Мышечно-тоническая форма люмбоишалгии отмечена у 42 (59,16 %) пациентов. Для этих больных характерным было преобладание мышечно-тонических проявлений. Вегетативно-сосудистая форма определялась у 18 (25,35 %) пациентов. Для этой формы

было характерно преобладание вазомоторных нарушений над другими. Вазоспастический вариант этой формы люмбоишалгии был обнаружен у 12 (16,9 %) пациентов. Вазодилататорный вариант сосудистых проявлений люмбоишалгии отмечался у 6 больных (8,45 %). Нейродистрофическая форма люмбоишалгии была у 11 (15,49 %) больных.

Корешковые синдромы поясничного остеохондроза были отмечены у 49 (40,83 %) больных. Из них левосторонняя локализация корешкового синдрома — у 41 (83,67 %) больного, правосторонняя — у 8 (16,33 %) человек. По данным топического диагноза, у больных преобладало поражение пятого поясничного корешка — 36 (73,47 %) пациентов. Поражение первого крестцового корешка определялось у 4 (8,16 %) пациентов, а поражение первого крестцового и пятого поясничного корешков обнаружено у 9 (18,37 %) больных.

Все пациенты были распределены на три группы (по 40 человек) в зависимости от типа проводимого лечения. Группа А — больные, лечившиеся стандартными методиками МТ. Группа В — больные, которые лечились мягкими методиками МТ. Группа С — больные, в лечении которых использовались мягкие методики МТ по интенсивной, разработанной нами схеме.

Всем больным были проведены предварительные общеклинические, нейроортопедические, лабораторные и рентгенологические исследования, а также проводилось обследование методами МРТ и рентгеноспондилографии. У всех обследованных больных рентгенологически выявлен остео-

хондроз различной степени выраженности и грыжевые выпячивания дисков на поясничном уровне. Оценка выраженности вертеброгенной боли проводилась по шкале ВАШ. Выраженность вертебральных деформаций оценивалась с помощью вертеброкурвиметра, выраженность симптома Ласега — с помощью ласегомера. Рассчитывали выраженность болевого синдрома и степень выраженности симптома Ласега, оценивали симптом ипсилатерального напряжения много-раздельной мышцы спины.

С учетом расширения показаний для применения МТ мы сделали акцент на использование мягких методик [7; 17]. Предпочтение отдавали различным видам массажа: сегментарному, точечному, мобилизациям, мышечным тракциям, постизометрической релаксации мышц, постреципрокной релаксации. Манипуляции не использовали, что особенно актуально у больных имеющих остеопороз позвоночника, грубый деформирующий спондилез, оссификацию задней продольной связки.

У всех больных групп В и С были полностью исключены манипуляции, как коротко-, так и длиннорычаговые. Проводился точечный и сегментарный массаж, мышечные тракции, мобилизации. Использовались как общепринятые приемы, описанные многими авторами [2; 9; 11; 18; 19], так и разработанные нами. Сеансы проводились ежедневно через каждые 2–3 ч на протяжении дня. Это позволило нам полностью отказаться от применения у больных лекарственных препаратов и свести к минимуму физиотерапевтическое лечение.



Для проверки гипотезы о нормальности распределения вариант, выраженных в количественной шкале, применяли критерий Шапиро — Уилкса. В случае нормального распределения использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа с последующим использованием критерия Newman–Keuls, учитывая множественность сравнений; в тех случаях, когда распределение исследуемых переменных не соответствовало нормальному закону, использовали непараметрические U-критерий Mann–Whitney для двух несвязанных выборок, для большего числа выборок — критерий Kruskal–Wallis H с дальнейшим сравнением по Games–Howell. Результаты представляли в виде: среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка средней величины (95 % доверительный интервал). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Оценивались результаты электронейромиографии у пациентов обследуемых групп исходно и после проведенной терапии (табл. 1). Из приведенных данных видно, что у пациентов группы А с корешковым синдромом (КС) параметры, характеризующие нарушение нейромышечной проводимости, достоверно хуже при сопоставлении с больными, имеющими рефлекторные проявления ОХ. В группе А при сравнении результатов измерения скорости распрост-

ранения возбуждения (СРВ) по *n. tibialis* и *n. peroneus* по данным электронейромиографии после проведенной терапии при разных формах остеохондроза различия для первого случая уменьшились до 6,49 % ( $p < 0,05$ ), для второго — увеличились до 11,24 % ( $p < 0,05$ ). При анализе результатов лечения этой группы, важно отметить, что на фоне терапии внутри подгруппы с КС различия по указанным показателям составили 11,91 % ( $p < 0,05$ ), при рефлекторном синдроме (РС) — 7,47 % ( $p < 0,05$ ) по *n. tibialis* и 11,32 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 12,20 % ( $p < 0,05$ ) при РС по *n. peroneus* соответственно. В группе В результаты анализа СРВ по *n. tibialis* и *n. peroneus* по данным электронейромиографии после проведенной терапии при различных формах остеохондроза показали что, различия в первом случае увеличились до 17,30 % ( $p < 0,05$ ), во втором случае — до 26,10 % ( $p < 0,05$ ). При анализе результатов лечения этой группы важно отметить, что на фоне терапии внутри подгруппы с КС различия по указанным показателям составили 16,37 % ( $p < 0,05$ ), при РС — 23,88 % ( $p < 0,05$ ) по *n. tibialis* и 14,62 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 28,80 % ( $p < 0,05$ ) при РС по *n. peroneus* соответственно.

Параметры нейромышечной проводимости у пациентов группы С с КС изначально также были достоверно хуже при сопоставлении с больными с явлениями РС. Результаты анализа СРВ по *n. tibialis* и *n. peroneus* по данным электронейромиографии после проведенной терапии при различных формах остеохондроза показали, что различия при КС составили 6,75 % ( $p < 0,05$ ), при РС — увеличились до 11,08 % ( $p < 0,05$ ). При анализе резуль-

татов лечения этой группы важно отметить, что на фоне терапии внутри подгруппы с КС различия по указанным показателям составили 32,08 % ( $p < 0,05$ ), при РС 27,06 % ( $p < 0,05$ ) по *n. tibialis* и 30,40 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 32,84 % ( $p < 0,05$ ) при РС по *n. peroneus* соответственно.

У пациентов группы А с КС сопоставления результатов амплитуды М-ответа на *n. tibialis* и *n. peroneus* по данным электронейромиографии после терапии при различных формах ОХ показали увеличение различий по сравнению с исходными данными, которые достигли уровня 21,78 % ( $p > 0,05$ ) и 10,72 % ( $p > 0,05$ ) соответственно. При анализе результатов лечения этой группы важно отметить, что на фоне терапии внутри подгруппы по КС различия, согласно указанным показателям, составили 15,11 % ( $p < 0,05$ ), при РС 27,12 % ( $p < 0,05$ ) на *n. tibialis*, а также 13,86 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 14,03 % ( $p < 0,05$ ) при РС на *n. peroneus* соответственно.

У больных группы В с наличием КС анализ результатов амплитуды М-ответа на *n. tibialis* и *n. peroneus* при электронейромиографии после терапии при различных формах ОХ показал увеличение различий, достигшее 38,13 % ( $p < 0,05$ ) и 15,04 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. При анализе результатов лечения этой группы важно отметить, что на фоне терапии внутри подгруппы по КС различия, согласно указанным показателям, составили 39,46 % ( $p < 0,05$ ), при РС 66,47 % ( $p < 0,05$ ) на *n. tibialis*, а также 25,08 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 37,97 % ( $p < 0,05$ ) при РС на *n. peroneus* соответственно.

В группе С при КС в сравнении с РС оценка рассматриваемого показателя на *n. tibia-*



Абсолютные значения параметров электронейромиографии  
(исходные и достигнутые к окончанию курса лечения) и процентная величина динамики различий указанных показателей после комплексной дифференцированной терапии в сравнении с первоначальными значениями в различных группах лечения

Показатель	Группа А				Группа В				Группа С			
	КС, n=15		РС, n=25		КС, n=16		РС, n=24		КС, n=18		РС, n=22	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
СРВ ( <i>n. tibialis</i> ), м/с	38,13±0,32 (37,49–38,78)	11,91	42,28±0,23 (41,83–42,73)	7,47	38,19±0,31 (37,58–38,80)	16,37*	42,08±0,29 (41,49–42,67)	23,88*	38±0,30 (37,39–38,61)	32,08*	42,17±0,28 (41,61–42,73)	27,06*
	42,67±0,47 (41,72–43,62)*		45,44±0,47 (44,5–46,38)		44,44±0,35 (43,73–45,14)		52,13±0,73 (50,66–53,59)		50,19±0,41 (49,37–51,01)		53,58±0,48 (52,62–54,55)	
СРВ ( <i>n. peroneus</i> ), м/с	37,73±0,33 (37,07–38,39)	11,32*	41,64±0,30 (41,04–42,24)	12,20*	37,13±0,22 (36,68–37,57)	14,62*	41,67±0,28 (41,11–42,23)	28,80*	38,06±0,25 (37,56–38,56)	30,40*	41,5±0,28 (40,94–42,06)	32,84*
	42,0±0,37 (41,27–42,73)		46,72±0,52 (45,67–47,77)		42,56±0,27 (42,02–43,11)		53,67±0,70 (52,27–55,06)		49,63±0,36 (48,90–50,35)		55,13±0,54 (54,05–56,20)	
Амплитуда М-ответа ( <i>n. tibialis</i> ), мВ	3,31±0,18 (2,94–3,68)	15,11*	3,65±0,12 (3,40–3,90)	27,12*	2,99±0,13 (2,72–3,25)	39,46*	3,46±0,12 (3,23–3,69)	66,47*	2,94±0,10 (2,74–3,14)	72,11*	3,55±0,12 (3,32–3,78)	98,59*
	3,81±0,18 (3,46–4,17)		4,64±0,13 (4,38–4,89)		4,17±0,14 (3,89–4,45)		5,76±0,12 (5,52–5,99)		5,06±0,1 (4,86–5,25)		7,05±0,13 (6,79–7,31)	
Амплитуда М-ответа ( <i>n. peroneus</i> ), мВ	3,03±0,18 (2,67–3,39)	13,86*	3,35±0,12 (3,1–3,6)	14,03	3,03±0,14 (2,76–3,3)	25,08*	3,16±0,12 (2,93–3,39)	37,97*	2,69±0,10 (2,5–2,89)	56,51*	3,25±0,12 (3,02–3,48)	47,38*
	3,45±0,19 (3,06–3,83)		3,82±0,12 (3,57–4,06)		3,79±0,15 (3,49–4,08)		4,36±0,12 (4,11–4,61)		4,21±0,09 (4,04–4,39)		4,79±0,12 (4,54–5,04)	
Латентность М-ответа ( <i>n. tibialis</i> ), мс	4,29±0,16 (3,97–4,62)	-11,89*	3,79±0,13 (3,52–4,05)	-21,11*	4,42±0,23 (3,96–4,88)	-18,33*	3,8±0,12 (3,55–4,05)	-28,42*	4,49±0,17 (4,16–4,83)	-28,51*	3,75±0,15 (3,46–4,05)	-42,67*
	3,78±0,16 (3,45–4,11)		2,99±0,13 (2,73–3,25)		3,61±0,23 (3,16–4,07)		2,72±0,12 (2,47–2,96)		3,21±0,17 (2,87–3,55)		2,15±0,15 (1,85–2,45)	
Латентность М-ответа ( <i>n. peroneus</i> ), мс	4,5±0,17 (4,16–4,83)	-13,78	4,01±0,13 (3,75–4,28)	-22,94	4,64±0,23 (4,18–5,11)	-20,04*	4,03±0,13 (3,78–4,28)	-30,02	4,71±0,17 (4,38–5,04)	-29,72*	3,98±0,15 (3,68–4,27)	-48,49*
	3,88±0,16 (3,56–4,21)		3,09±0,13 (2,82–3,35)		3,71±0,23 (3,26–4,17)		2,82±0,12 (2,57–3,06)		3,31±0,17 (2,97–3,65)		2,05±0,15 (1,75–2,35)	
Кoeffициент асимметрии	7,12±0,35 (6,43–7,81)	-30,70	4,98±0,24 (4,50–5,47)	-26,16	7,04±0,27 (6,50–7,57)	-25,04	5,30±0,23 (4,84–5,76)	-27,81	7,65±0,21 (7,23–8,07)	-23,69*	4,73±0,24 (4,25–5,21)	-25,59*
	4,93±0,34 (4,26–5,60)		3,68±0,21 (3,25–4,11)*		5,28±0,32 (4,64–5,91)		3,83±0,20 (3,42–4,23)		5,84±0,26 (5,32–6,36)		3,52±0,25 (3,03–4,01)	

Примечание. \* — статистическая значимость различий менее 0,05 по сравнению с показателями до лечения.



*lis* и *n. peroneus* после терапии показала наличие различий на уровне 39,33 % ( $p < 0,05$ ) и 13,78 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. При анализе результатов лечения этой группы важно отметить, что на фоне терапии внутри подгруппы по КС различия, согласно указанным показателям, составили 72,11 % ( $p < 0,05$ ), при РС 98,59 % ( $p < 0,05$ ) на *n. tibialis*, а также 56,51 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 47,38 % ( $p < 0,05$ ) при РС на *n. peroneus*.

У больных группы А при сопоставлении результатов измерения латентности М-ответа по *n. tibialis* и *n. peroneus* по данным электронейромиографии после проведенной терапии при различных формах ОХ различия в первом случае увеличились до 20,90 % ( $p < 0,05$ ), во втором случае — до 20,36 % ( $p < 0,05$ ). При оценке результатов лечения этой группы показано, что на фоне терапии внутри подгруппы по КС различия по показателям анализируемых составили 11,89 % ( $p < 0,05$ ), при РС 21,11 % ( $p < 0,05$ ) по *n. tibialis* и 13,78 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 22,94 % ( $p < 0,05$ ) при РС по *n. peroneus* соответственно. При сопоставлении результатов измерения латентности М-ответа группы В по *n. tibialis* и по *n. peroneus* по данным электронейромиографии после проведенной терапии при различных формах ОХ различия в первом случае составили 24,65 % ( $p < 0,05$ ), во втором — 23,99 % ( $p < 0,05$ ). При оценке результатов лечения этой группы показано, что на фоне терапии внутри подгруппы по КС различия по анализируемым показателям составили 18,33 % ( $p < 0,05$ ), при РС 28,42 % ( $p < 0,05$ ) по *n. tibialis* и 20,04 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 30,02 % ( $p < 0,05$ ) при РС по *n. peroneus* соответственно. При анализе показателя ла-

тентности М-ответа у пациентов группы С с КС было показано, что он был достоверно хуже по сравнению с больными, которые имели явления РС. При сопоставлении результатов измерения латентности М-ответа по *n. tibialis* и по *n. peroneus* по данным электронейромиографии после проведенной терапии при различных формах ОХ различия в первом случае составили 33,02 % ( $p < 0,05$ ), во втором — 38,07 % ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ОХ группы А коэффициент асимметрии при РС оказался на 30,0 % ( $p < 0,05$ ) ниже, чем при КС, на фоне лечения финальные значения практически сохранили первоначальную разницу (31,01 %;  $p < 0,05$ ). Однако представляет интерес отличие разницы по коэффициенту асимметрии (при электронейромиографии) отдельно в подгруппах: так, у пациентов с РС  $D = 26,18$  % ( $p < 0,05$ ), а при КС — 30,7 % ( $p < 0,05$ ). Как свидетельствуют полученные данные, наибольшая динамика отмечена среди лиц группы С. Зафиксирован рост СВВ по *n. tibialis* при наличии КС на

32,08 % ( $p < 0,05$ ), у пациентов с РС — 27,06 % ( $p < 0,05$ ). По *n. peroneus* СВВ у больных группы С с КС увеличилась на 30,40 % ( $p < 0,05$ ), у лиц с клиникой РС — на 32,84 % ( $p < 0,05$ ). Динамика коэффициента асимметрии у больных группы В при КС также существенно отличалась. Изначально этот показатель при РС был на 24,69 % ( $p < 0,05$ ) ниже, чем при КС, при этом после проведенного лечения разница составила 27,48 % ( $p < 0,05$ ). Отличие разницы по коэффициенту асимметрии (при электронейромиографии) в подгруппах в процессе лечения у больных с КС составила 25,04 % ( $p < 0,05$ ), при наличии РС — 27,81 % ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии внутри подгруппы С по КС различия по анализируемым показателям составили 28,51 % ( $p < 0,05$ ), при РС — 42,67 % ( $p < 0,05$ ) по *n. tibialis* и 29,72 % ( $p < 0,05$ ) при КС и 48,49 % ( $p < 0,05$ ) при РС по *n. peroneus* соответственно.

На рис. 1 и 2 рассмотрены особенности показателей реовазографии у пациентов группы А в процессе проводимого лечения. Дикротический ин-

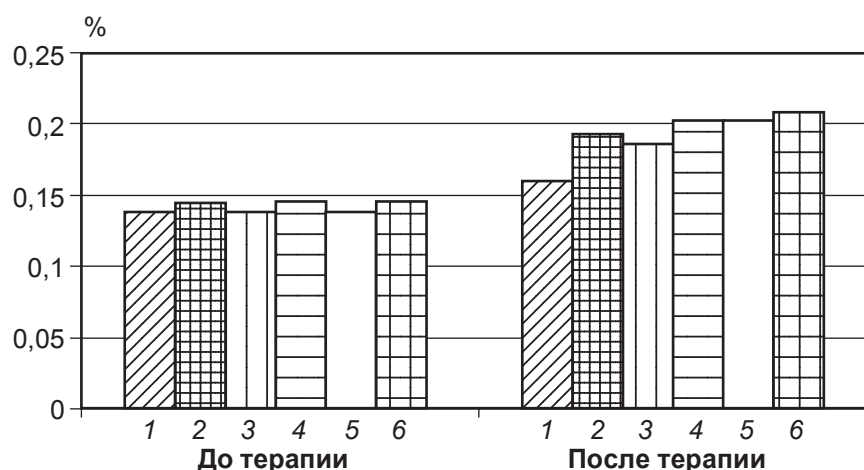


Рис. 1. Динамика дикротического индекса у пациентов с остеохондрозом исходно и после проведенной терапии. На рис. 1, 2: 1 — группа А, корешковый синдром; 2 — группа А, рефлекторный синдром; 3 — группа В, корешковый синдром; 4 — группа В, рефлекторный синдром; 5 — группа С, корешковый синдром; 6 — группа С, рефлекторный синдром



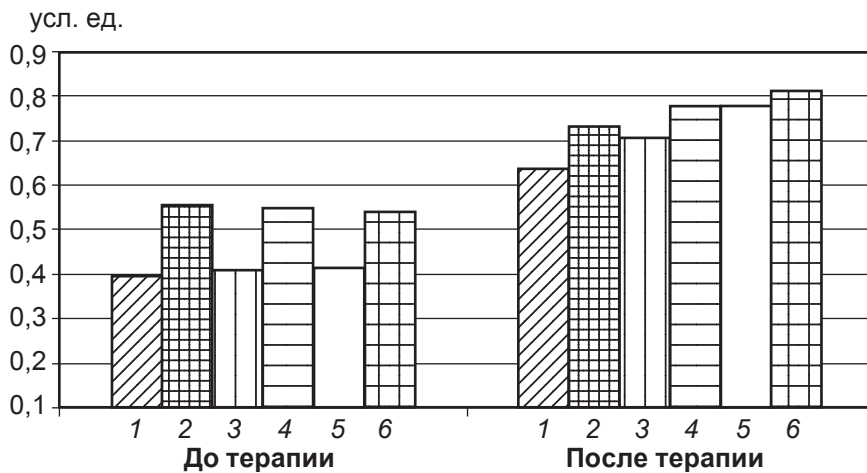


Рис. 2. Динамика амплитудно-частотного показателя у пациентов с остеохондрозом исходно и после проведенной терапии

декс был несколько большим у пациентов с явлениями КС, разница составила 17,11 % ( $p < 0,05$ ). Внутри группы А у пациентов с клиникой КС различия в сравнении с исходными данными составили 19,48 % ( $p < 0,05$ ), у лиц с явлениями РС после проведенного лечения дикротический индекс был ниже на 23,78 % ( $p < 0,05$ ). При сравнении данного показателя между пациентами группы А с различной клинической картиной было отмечено, что различия стали несколько большими, достигнув 21,54 % ( $p < 0,05$ ). Амплитудно-частотный показатель исходно у пациентов с клиникой КС и РС был практически сопоставимым, различия составили всего 7,14 % ( $p > 0,05$ ). Амплитудно-частотный показатель в процессе лечения у пациентов с клиническими проявлениями КС увеличился на 21,43 % ( $p < 0,05$ ), у пациентов с клиникой РС — на 33,33 % ( $p < 0,05$ ). После проведенного лечения данный показатель у лиц группы А с различной клинической картиной отличался на 17,65 % ( $p < 0,05$ ), что было выше в сравнении с исходными данными.

У пациентов группы В с явлениями КС дикротический ин-

декс был большим на 15,69 % ( $p < 0,05$ ). Внутри группы В у пациентов с клиникой КС различия в сравнении с исходными данными составили 25,16 % ( $p < 0,05$ ), у лиц с явлениями РС после проведенного лечения дикротический индекс был ниже на 29,36 % ( $p < 0,05$ ). После проведенного лечения при сравнении данного показателя между пациентами группы В с различной клинической картиной было показано, что различия стали большими — 20,43 % ( $p < 0,05$ ). Амплитудно-частотный показатель у пациентов с клиникой КС и РС различался на 7,14 % ( $p > 0,05$ ). В процессе лечения у пациентов с клиническими проявлениями КС этот показатель увеличился на 35,71 % ( $p < 0,05$ ), у пациентов с клиникой РС — на 40,0 % ( $p < 0,05$ ). После проведенного лечения данный показатель у лиц группы В с различной клиникой отличался на 10,53 % ( $p < 0,05$ ).

Изучение параметров реовазографии у лиц группы С в процессе проводимой терапии показало, что при КС дикротический индекс был большим на 15,62 % ( $p < 0,05$ ). Внутри группы С при КС различия в сравнении с исходными данными оказались равными 35,12 %

( $p < 0,05$ ), у лиц с явлениями РС после проведенного лечения дикротический индекс был ниже на 36,74 % ( $p < 0,05$ ). После лечения данный показатель у пациентов группы С при различной клинической картине отличался еще больше — на 17,73 % ( $p < 0,05$ ). Амплитудно-частотный показатель у лиц с клиникой КС и РС различался на 7,14 % ( $p < 0,05$ ). После лечения различия уменьшились, достигнув минимальных значений — 4,76 % ( $p > 0,05$ ). В процессе терапии у пациентов с клиническими проявлениями КС рассматриваемый показатель увеличился в 1,5 раза, у пациентов с клиникой РС — несколько меньше — на 46,67 % ( $p < 0,05$ ). Более того, применяя мягкие методики МТ, мы не получили ни одного осложнения при использовании этого метода лечения.

Необходимо также отметить, что применение метода мягкой методики МТ, независимо от формы заболевания, в частности регресса неврологической и уменьшения клинической симптоматики, приводит к снижению сроков лечения: ( $10,10 \pm 0,32$ ) дня при рефлекторных синдромах и до ( $11,3 \pm 0,51$ ) дня при корешковых компрессионных синдромах.

## Выводы

Таким образом, применение мягких методик МТ в лечении рефлекторных и компрессионных синдромов поясничного остеохондроза в 98 % случаев дало положительные результаты, что подтверждалось не только улучшением ( $\chi^2 = 9,08$ ;  $p = 0,003$ ), но и данными положительной клинической картины (динамики данных электронейромиографии, реовазографии). Применение предложенных лечебных комп-



лексов с интенсивным применением мягких методик МТ необходимо осуществлять в условиях стационара, где есть возможность для отдыха между сеансами и динамического наблюдения за больными. Правильный подбор приемов МТ, тщательное предварительное клинико-неврологическое, МРТ, нейрофизиологическое исследования позволяют исключить возможность осложнений у больных. Резюмируя, можно отметить, что оценка результатов лечения группы С указывает на необходимость применения разработанного лечебного алгоритма для лечения больных с выраженным болевым вертеброгенным синдромом в условиях стационара и указывает на статистически обоснованную целесообразность безмедикаментозного ведения больных с рефлекторными и корешковыми синдромами поясничного ОХ при проведении предложенного комплекса восстановительного лечения.

Перспективными направлениями являются оценка исходных параметров реовазографии и нейрмиографии в зависимости от выраженности регресса болевых ощущений и тяжести симптомов заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдей Г. М. Эффективность L-лизина эсцината у больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника / Г. М. Авдей // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2011. – № 4. – С. 59–66.
2. Борисенко А. В. Современные техники мануальной терапии и нейрофизиологические механизмы их воздействия / А. В. Борисенко // Мануальная терапия. – 2009. – № 34 (36). – С. 3–9.
3. Вахнина Н. В. Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение / Н. В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 3. – С. 30–34.
4. Губенко В. П. Мануальная терапия в вертеброневрологии / В. П. Губенко. – К. : Медицина, 2006. – 496 с.
5. Дубровский С. В. Практическое руководство по мануальной терапии / С. В. Дубровский. – М. : AISHA print, 2003. – 592 с.
6. Епифанов В. А. Остеохондроз позвоночника (диагностика, лечение, профилактика) / В. А. Епифанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 272 с.
7. Ерёмущкин М. А. Мягкие мануальные техники. Постизометрическая релаксация мышц / М. А. Ерёмущкин, Б. В. Киржнер, А. Ю. Мочалов. – М. : Наука и техника, 2010. – 288 с.
8. Динаміка первинної інвалідності внаслідок остеохондрозу хребта у Івано-Франківській області / Р. М. Заячук, М. І. Кулаєць, Р. І. Антонюк [та ін.] // Актуальні питання медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих і інвалідів. – Дніпропетровськ, 2011. – С. 31–33.
9. Иваничев Г. А. Мануальная терапия. Атлас : руководство / Г. А. Иваничев. – Казань, 1997. – 448 с.
10. Кузнецов В. Ф. Справочник по вертеброневрологии: клиника, диагностика / В. Ф. Кузнецов. – Минск. : Беларусь, 2000. – 351 с.
11. Левит К. Мануальная медицина / К. Левит, Й. Захсе, В. Янда. – М. : Медицина, 1993. – 512 с.
12. Назаров В. М. Поясничная боль: алгоритмы инвазивного лечения на основе информационно-структурных моделей / В. М. Назаров // Российский журнал боли. – 2012. – № 1 (34). – С. 54.
13. ТОВАЖНЯНСКАЯ Е. Л. Современные подходы к комплексной терапии болевых синдромов в области спины / Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ // МНЖ. – 2012. – № 2(48). – С. 173–177.
14. Туков А. А. Качество жизни больных дорсопатией поясничного отдела позвоночника при оценке эффективности использования динамической электростимуляции в их реабилитации / А. А. Туков, Н. Б. Корчакина, А. Р. Туков // Реабилитация при патологии опорно-двигательного аппарата. – М., 2012. – С. 88–89.
15. Цыкунов М. Б. Диагностика и консервативная коррекция статических деформаций : практ. руководство / М. Б. Цыкунов, Б. А. Поляев, О. А. Малахов. – М. : РАСМИРБИ, 2003. – 180 с.
16. Чебыкин А. В. Особенности лечебных мероприятий и их влияние на качество жизни больных остеохондрозом позвоночника : дис. ... канд. мед. наук / А. В. Чебыкин. – Самара, 2005. – 143 с.
17. Чикуров Ю. В. Мягкие техники в мануальной медицине / Ю. В. Чикуров. – М. : Триада X, 2003. – 144 с.
18. Шайтов Л. Массаж и мануальная терапия при боли в пояснице / Л. Шайтов, С. Фритц. – М. : Бинном, 2010. – 304 с.
19. Яровий В. К. Клінічна мануальна медицина / В. К. Яровий. – Вінниця : Нова книга, 2008. – 320 с.
20. Assessment: use of epidural steroid injections to treat radicular lumbosacral pain: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of neurology / С. Armon, С. E. Argoff, J. Samuels, M. M. Backonja // Neurology. – 2007. – N 68. – P. 723–729.
21. Paolucci T. Psychological features and outcomes of the back school treatment in patients with chronic non-specific low back pain / T. Paolucci, G. Morone, M. Losa [et al.] // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine (Europa Medicophysica). – 2012. – Vol. 48, N 2. – P. 245–253.

#### REFERENCES

1. Avdyei G.M. Efficacy of L-lysine aescinat patients with neurological manifestations of osteochondrosis. *Neurology and Neurosurgery in Belarus* 2011; 4: 59-66.
2. Borisenko A.V. Modern techniques of manual therapy and neurophysiological mechanisms of their action. *Manual Therapy* 2009; 34 (36): 3-9.
3. Vakhnina N.V. Chronic lumbosacral pain: diagnosis and treatment. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatic* 2010; 3: 30-34.
4. Gubenko V.P. Manual therapy in vertebrology. Kiev, Meditsina, 2006. 496 p.
5. Dubrovsky C.V. Practical Guide to manual therapy. Moscow, AISHA print, 2003. 592 p.
6. Epifanov V.A. Osteochondrosis (diagnosis, treatment, prevention). Moscow, MEDpress Inform, 2004. 272 p.
7. Eryomushkin M.A., Kirzhner B.V. Mochalov A.Yu. Soft manual techniques. Postisometric muscle relaxation. Moscow, Science and Technology, 2010. 288 p.
8. Zayachuk R.M., Kulaets M.I., Antoniuk R.I., Tarnavsky V.V., Procak V.D. Lazarovych N.Y. Dynamics of primary disability caused by osteochondrosis in Ivano-Frankivsk region. Current issues of medical-social expertise and rehabilitation of sick and disabled. Dnepropetrovsk, 2011, p. 31-33.
9. Ivanychev G.A. Manual therapy. Atlas. Guide. Kazan. 1997, 448 p.
10. Kuznetsov V.F. Reference for vertebrology: clinical diagnosis. Minsk, Belarus, 2000. 351 p.



11. Levit K., Sachse Y., Yanda V. Manual Medicine. Moscow, Meditsina, 1993. 512 p.

12. Nazarov V.M. Lumbar pain: algorithms of invasive treatment based at information-structural models example. *Russian Journal of Pain* 2012; 1 (34): 54.

13. Tovazhnyanskaya Ye.L. Modern approaches to complex therapy of pain in the back. *MNZh*. 2012; 2 (48): 173-177.

14. Tukov A.A., Korchazhkina N.B., Tukov A.R. Quality of life in patients dorsopathy lumbar spine to assess the effectiveness of using dynamic electric stimulation in their rehabilitation. Rehabilitation in the pathology of the musculoskeletal system. Moscow, 2012, p. 88-89.

15. Tsykunov M.B., Polyayev B.A., Malakhov O. A. Diagnosis and conservative correction of static deformation: A practical guide. Moscow, RASMIRBI, 2003. 180 p.

16. Chebykin A.V. Peculiarities of therapeutic measures and their impact on the quality of life in patients with spinal osteochondrosis. Diss. candidate med. sc. Samara, 2005. 143 p.

17. Chikurov Yu.V. Soft technology in manual medicine. Moscow, Triada X, 2003. 144 p.

18. Shaytov L. Fritz S. Massage and manual therapy for low back pain. Moscow, Binom, 2010. 304 p.

19. Yaroviy V.K. Clinical manual medicine. Vinnitsa, Novaya kniga, 2008. 320 p.

20. Armon C., Argoff C.E., Samuels J., Backonja M.M. Assessment: use of epidural steroid injections to treat radicular lumbosacral pain: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of neurology. *Neurology* 2007; 68: 723-729.

21. Paolucci T., Morone G., Iosa M., Fusco A., Alcuri R., Matano A., Bureca J., Saraceni V.M., Paolucci S. Psychological features and outcomes of the back school treatment in patients with chronic nonspecific low back pain. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* (Europa Medico-physica). 2012; 48 (2): 245-253.

Поступила 25.03.2014

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







## «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, чий 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 вдруковують 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, можливе 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.

**Рековізиту для перерахування коштів за публікацією:**

Одержувач платежу: СПД — фізична особа Сухомлінова Ольга Анатоліївна.

ІНН — 1987109706

Банк: ПАТ «Актабанк», МФО 307394, р/р 26001001302276, код ЄДРПОУ банку 35863708.

У призначенні платежу обов'язково вказати: «Згідно з договором б/н від 01.04.2014 р. за придбання матеріалів для видавничої діяльності».

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський 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.

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, vised 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 re-

view 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.

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, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, G. Yu. Venger, V. O. Gelmboldt, S. O. Geshelin, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, A. I. Danylenko, V. Yo. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, M. M. Nadvorny, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), Yu. M. Sivolap, V. M. Totsky, V. V. Trokhymchuk, 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)

# 2014



## Січень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24 31
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

## Лютий

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23

## Березень

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
2 9 16 23 30

## Квітень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Травень

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

## Червень

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

## Липень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Серпень

4 11 18 25
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

## Вересень

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
7 14 21 28

## Жовтень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24 31
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

## Листопад

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

## Грудень

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