

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

Редакційна рада

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



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (143) 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:

З власного архіву

На фото:

Стоматологи

Поліграфічні роботи

І. К. Каневський

Ю. В. Гречанов

Одеський медичний журнал

№ 3 (143) 2014

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 10.06.2014.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1768.

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



ПРОБЛЕМНИЙ ПІДХІД У ДІАГНОСТИЦІ
ТА ЛІКУВАННІ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

О. В. Лук'янчук, А. І. Рибін

PROBLEM APPROACH IN DIAGNOSTICS AND
MEDICAL TREATMENT OF CERVICAL CANCER

О. V. Lukyanchuk, A. I. Rybin 5



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

СПЕКТР АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНИХ IgE
СЕРЕД ПОЛТАВСЬКОЇ ПОПУЛЯЦІЇ
ТА ЗАЛЕЖНІСТЬ ЇХ СИНТЕЗУ ВІД НАЯВНОСТІ
ПОЛІМОРФІЗМІВ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ

Н. Л. Куценко, О. В. Ізмайлова,
Л. Е. Весніна, І. П. Кайдашев

THE RANGE OF ALLERGEN-SPECIFIC IgE
AMONG POLTAVA POPULATION AND
THEIR SYNTHESIS DEPENDENCE ON THE PRESENCE
OF TOLL-LIKE RECEPTORS POLYMORPHISMS

N. L. Kutsenko, O. V. Izmailova,
L. E. Vesnina, I. P. Kaidashev 9

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИКОРИСТАННЯ
ОСТЕОТРОПНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ
МОДИФІКОВАНОЇ БІОКЕРАМІКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

О. С. Лисенко, А. П. Левицький,
А. В. Борисенко, В. В. Віт

THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF
OSTEOTROPIC COMPOSITIONS ON THE BASIS OF
MODIFIED BIOCERAMICS USING IN EXPERIMENT

O. S. Lysenko, A. P. Levytsky, A. V. Borysenko, V. V. Vit 14

ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ КЛІТИННОГО Й ГУМОРАЛЬНОГО
ІМУНІТЕТУ, НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
ТА АКТИВНОСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ
ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ,
СПРИЧИНЕНОМУ S. AUREUS

М. М. Мішина

DETECTION OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY,
NONSPECIFIC RESISTANCE AND ACTIVITY OF
PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PYOINFLAMMATORY
PROCESS CAUSED BY S. AUREUS

M. M. Mishina 21



Одеса

Одеський медуніверситет

2014



| | |
|---|----|
| РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 17 ТА 18 У ПАТОГЕНЕЗИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ, СПРИЧИНЕНИХ <i>K. PNEUMONIAE</i> Ю. А. Мозгова ROLE OF INTERLEUKIN 17 AND 18 IN THE PATHOGENESIS OF PYOINFLAMMATORY PROCESSES CAUSED BY <i>K. PNEUMONIAE</i> Yu. A. Mozgova | 24 |
| СТАН ГЛУТАТИОНОВОЇ РЕДОКС-СИСТЕМИ В ТИМУСІ ТА СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО γ -ОПРОМІНЕННЯ У НИЗЬКИХ ДОЗАХ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ Л. О. Терещенко, О. О. Мардашко THE STATE OF GLUTATHIONE OXIDATION-REDUCTION SYSTEM IN RATS THIMUS AND SPLEEN WHILE THE CHRONIC LOW-LEVEL γ -IRRADIATION EXPOSURE ACTION AT LOW DOSES AND ITS CORRECTION L. O. Tereshchenko, O. O. Mardashko | 27 |
| КОРЕКЦІЯ ІНДУКОВАНИХ ЕТАНОЛОМ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ТКАНИНАХ ЩУРІВ Г. В. Стороженко CORRECTION OF ETHANOL-INDUCED LIPID PROFILE DISORDERS IN RAT TISSUES G. V. Storozhenko | 30 |
| ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МОНОМЕРА МЕТИЛМЕТАКРИЛАТА И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ «ПРОФИАЛ» Ю. Г. Романова, В. А. Ульянов, В. Е. Бреус EVALUATION OF RAT'S ORAL MUCOSA EXPOSED TO METHYL METHACRYLATE MONOMER AND DENTAL GEL "PROFIAL" Yu. G. Romanova, V. A. Ulyanov, V. Ye. Breus | 34 |



Фармакологія і фармація
Pharmacology and Pharmacy

| | |
|--|----|
| ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИННОГО ЗАСОБУ «МЕДИКАБОЛ» ПРИ ПОРУШЕННЯХ БІЛКОВОГО ОБМІНУ Р. Ф. Єрьоменко, Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова JUSTIFICATION FOR USE OF THE HERBAL REMEDY "MEDICABOL" IN PROTEIN METABOLISM VIOLATIONS R. F. Yeriomenko, L. M. Maloshtan, O. M. Shatalova | 41 |
|--|----|



Клінічна практика
Clinical Practice

| | |
|--|----|
| ХРОНОМЕТРИЧНІ ТЕСТИ У ОЦІНЦІ ЗГОРТАННЯ ЗА АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ НА ФОНІ МИГОТЛИВОЇ АРИТМІЇ М. К. Бурлова-Васильєва, Т. Б. Катрій, О. М. Савчук, Н. К. Кравченко, В. С. Мельник, В. Ю. Шандюк CHRONOMETRIC TESTS IN ASSESSMENT OF BLOOD CLOTTING IN ATHEROTHROMBOTIC ISCHEMIC STROKE AND CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE WITH ATRIAL FIBRILLATION M. K. Burlova-Vasylieva, T. B. Katrii, O. M. Savchuk, N. K. Kravchenko, V. S. Melnyk, V. Yu. Shandyuk | 45 |
| ВИЗНАЧЕННЯ МЕХАНІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЧАСТОТНО-РЕЗОНАНСНОГО АНАЛІЗУ В. І. Вакуленко, Є. В. Гончаренко, С. А. Шнайдер, І. П. Ковшар DEFINITION OF MECHANICAL STABILITY OF DENTAL IMPLANTS USING RESONANCE-FREQUENCY ANALYSIS V. I. Vakukenko, Ye. V. Goncharenko, S. A. Schneider, I. P. Kovshar | 48 |
| ЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПІЧНИХ І ФЕНОТИПІЧНИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА З. Р. Кочерга IMPORTANCE OF GENOTYPIC AND PHENOTYPIC MARKERS FOR THE DETERMINATION OF GENETIC PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION Z. R. Kocherha | 53 |



| | |
|--|----|
| ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВотоКА В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ Т. В. Мироненко, С. А. Федорковский, С. Г. Стасюк, К. В. Корниенко | |
| DOPPLER SIGNS OF BLOOD FLOW IN THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS AFTER MILD CRANIOCEREBRAL TRAUMA COMBINED WITH FACIAL SKULL INJURY AT THE ACUTE PHASE T. V. Mironenko, S. A. Fedorkovsky, S. G. Stasyuk, K. V. Kornienko | 58 |
| ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ <i>CYP2E1</i> П. Б. Антоненко | |
| LABORATORY INDICES IN THE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS ACCORDING TO <i>CYP2E1</i> GENOTYPE P. B. Antonenko | 62 |
| КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВТОРИННОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ О. В. Денга, В. А. Цибульська | |
| CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF ALL-ROUND PREVENTION OF SECONDARY CARIES LESION O. V. Denga, V. A. Tsybul'ska | 67 |
| ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА <i>PAI-1</i> І ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ І. В. Малирчук | |
| POLYMORPHIC VARIANTS OF PAI-1 GENE AND FEATURES OF VARFARIN THERAPY I. V. Maliarchuk | 71 |
| АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА <i>eNOS</i> З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК Л. Є. Фіщук, Н. Г. Горovenко | |
| ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF <i>eNOS</i> GENE WITH RISK OF ESSENTIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN WOMEN L. Ye. Fishchuk, N. G. Gorovenko | 75 |
| ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕГУЛЯЦІЇ КАРДІОРИТМУ МАТЕРІ, ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ В. В. Артьоменко | |
| THE COMPARATIVE ASPECTS OF MOTHER'S, FETUS AND NEWBORN CARDIAC RHYTHM REGULATION CHARACTERISTICS AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND PLACENTAL DYSFUNCTION V. V. Artyomenko | 79 |
| ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ НА РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ДИСФУНКЦІЇ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕМІНЕРАЛІЗУЮЧОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ І. К. Новицька | |
| EXPERIMENTAL STUDYING OF REMINERALIZATION GEL USE EFFICIENCY FOR CARIES PREVENTION ON DIFFERENT MODELS OF SALIVARY GLANDS DYSFUNCTION I. K. Novytska | 83 |



Випадок із лікарської практики

Medical Case

| | |
|--|----|
| АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА А. А. Трушкевич, Т. Г. Филоненко, А. Д. Мысенко, А. А. Стефанович | |
| ANALYSIS OF CASE OF THE EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS ISOLATED FORM A. A. Trushkevich, T. G. Filonenko, A. D. Mysenko, A. A. Stefanovich | 86 |





На допомогу авторам

| | |
|--|----|
| «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ | 91 |
| ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» | 91 |
| ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» | 93 |



Information for Authors

| | |
|--|----|
| “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION | 94 |
| THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) | 94 |
| MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER | 96 |

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 № 7 від 7.04.2014 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
2014 N 3 (143). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2014





УДК 618.146-006.6-07-08

О. В. Лук'янчук, А. І. Рибін

ПРОБЛЕМНИЙ ПІДХІД У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Університетська клініка ОНМедУ, Одеса, Україна,
Одеський обласний клінічний онкологічний диспансер, Одеса, Україна

УДК 618.146-006.6-07-08

О. В. Лукьянчук, А. И. Рыбин

ПРОБЛЕМНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Университетская клиника ОНМедУ, Одесса, Украина,

Одесский областной клинический онкологический диспансер, Одесса, Украина

В статье проанализированы основные онкоэпидемиологические тенденции актуальной проблемы современной онкогинекологии — рака шейки матки. На основании анализа 500 клинических случаев рака шейки матки стадии IA–IIIB показаны наиболее частые контрroversии в диагностическом алгоритме и лечебной тактике у таких пациенток. Исследователи делают вывод об отсутствии достоверных объективных диагностических критериев в сегодняшнем арсенале врача-онкогинеколога. По мнению авторов, создание современной усовершенствованной комплексной программы скрининга, диагностики, стадирования, лечения и мониторинга больных с дисплазиями и раком шейки матки позволит повысить эффективность органосохраняющего и радикального лечения, уменьшить число осложнений и инвалидизации женщин, а также улучшить качество жизни больных и сохранить их репродуктивное здоровье.

Ключевые слова: рак шейки матки, эпидемиология, диагностика, лечение, прогноз, персонализация.

UDC 618.146-006.6-07-08

O. V. Lukyanchuk, A. I. Rybin

PROBLEM APPROACH IN DIAGNOSTICS AND MEDICAL TREATMENT OF CERVICAL CANCER

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

The University Clinic of ONMedU, Odessa, Ukraine,

The Odessa Regional Clinical Oncology Dispensary, Odessa, Ukraine

This article analyzes the major oncological epidemiological trends regarding such important problem of modern gynecological oncology as cervical cancer. Based on analysis of 500 clinical cases of stage IA–IIIB cervical cancer authors show the most frequent controversies in diagnostic algorithm and treatment strategy in these patients. Researchers concluded the lack of reliable objective diagnostic criteria in the arsenal of the modern oncogynecologist. According to the authors' view, creation of modern complex program of screening, diagnosis, staging, treatment and monitoring of patients with dysplasia and cervical cancer will improve the efficiency of organ-saving and radical treatment, reduce the number of complications and disability in women, as well as improve the quality of life of patients and preserve their reproductive health.

Key words: cervical cancer, epidemiology, diagnosis, treatment, prognosis, personification.

Незважаючи на наявність фундаментальних уявлень про етіопатогенез раку шийки матки (РШМ) і розроблених алгоритмів та стандартів діагностики й лікування даної патології, у XXI ст. РШМ набуває все гострішої актуальності і залишається глобальною проблемою охорони здоров'я світового масштабу. Оцінюючи дані

Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC), яке є підрозділом ВООЗ і опублікувало аналіз захворюваності на рак і смертності від нього, за інформацією, що міститься в базі даних GLOBOCAN 2012, слід зазначити, що захворюваність на РШМ у розвинених країнах значно знизилася, насамперед завдяки впрова-

дженню рутинного скринінгу, чого не можна сказати про країни, які розвиваються. Щороку у світі діагностується більше 500 тис. нових випадків раку даної локалізації, при цьому РШМ посідає IV місце серед найбільш поширених злоякісних новоутворень у жінок після раку грудної залози, колоректального раку та раку ле-



гень і IV місце серед найчастіших причин смерті від раку. Майже 70 % випадків РШМ трапляються у менш розвинених регіонах світу, при цьому більше однієї п'ятої уперше встановленого діагнозу припадає на Індію. Не менш сумною є ситуація у країнах Африки, розташованих південніше Сахари: у цьому регіоні захворюваність на РШМ становить 34,8 нових випадків на 100 тис. жінок на рік при показнику смертності 22,5 на 100 тис. жінок на рік (для порівняння: у Північній Америці ці показники становлять 6,6 на 100 тис. і 2,5 на 100 тис. відповідно) [3; 4; 8; 9; 13; 15].

У 2012 р. в Україні зареєстровано 5122 нових випадків РШМ, що становить 20,9 на 100 тис. населення. Кількість померлих від РШМ жінок у 2012 р. становила 2183, тобто 8,9 на 100 тис. населення. Лідерами з захворюваності були Одеська (26,6), Житомирська (26,3), Миколаївська (24,1), Черкаська (25,9), Волинська (25,5) і Полтавська (24,8) області. За показниками смертності від РШМ найбільш неблагополучними у 2012 р. виявилися Одеська (12,2), Закарпатська (11,9) і Житомирська (9,8) області [8].

Незважаючи на повсюдне впровадження скринінгових програм з виявлення передракової патології та РШМ на початкових стадіях, у 2012 р. в Чернігівській і Чернівецькій областях показник задоволеності (виявлення РШМ на III–IV стадіях) становив 42,1 і 45,5 % відповідно (по Україні — 18,2 %). Для порівняння: в Одеській області у 2012 р. тільки 11,4 % випадків РШМ були виявлені на пізніх стадіях. Показник летальності до року у 2012 р. значно перевищив середньоукраїнський (14,8 %) у Хмельницькій (19,1 %), Миколаївській (18,8 %), Донецькій (18,8 %) і Херсонській (17,7 %) областях, де практично кожна 5–6 жінка не проживала й року з моменту встановлення діа-

гнозу. Слід зазначити, що у 2012 р. в Україні лише 55,6 % випадків РШМ були виявлені під час профоглядів. При цьому в Івано-Франківській і Чернігівській областях під час профоглядів було виявлено відповідно лише 25,7 і 29,5 % випадків РШМ [8]. Наведені дані змушують об'єктивно аналізувати причини такої ситуації, у першу чергу, для обґрунтування пропонування змін у діагностичних, лікувальних й організаційних алгоритмах.

Нами був проведений ретроспективний аналіз 500 історій хвороби пацієнок із РШМ стадій IA–IIIB, що одержували лікування в Університетській клініці Одеського національного медичного університету та в Одеському обласному онкологічному диспансері з 2007 по 2012 рр. Аналіз цього клінічного масиву дозволив нам сформулювати низку нерозв'язаних проблем, які не дозволяють досягти беззаперечно позитивного результату в боротьбі із РШМ.

1. Відсутність стандартизованого взяття матеріалу. Неадекватно взятий із шийки матки матеріал призводить до хибнонегативних результатів.

2. Отримання хибнонегативних цитологічних висновків не дискредитує ідею цитологічного скринінгу в цілому, тому що в більшості випадків ця проблема розв'язується з допомогою більш-менш малоінвазивних впливів (біопсія шийки, повторна цитологія після курсу консервативного лікування). Проте в кожному конкретному випадку виникає низка незручностей для лікаря, і для пацієнтки:

— необхідність виконання біопсії (вартість, інвазія, час);

— потреба у повторних візитах до лікаря;

— негативний психологічний вплив на пацієнтку, пов'язаний з інформацією про можливість розвитку у неї раку.

3. Навіть якщо діагноз дисплазії був верифікований гістологічно, імовірність переходу

дисплазії в рак становить менше 50 %. Разом із тим як на клінічному, так і на мікроскопічному рівні сьогодні відсутні вірогідні прогностичні критерії подальшої біологічної поведінки пухлини.

4. Якщо стосовно лікувальної тактики у випадках тяжкої дисплазії та раку *in situ* консенсусу вже досягнуто, то при помірній та легкій дисплазії багато що залежить від думки лікаря. Він повинен оцінити цитологічний висновок, клінічну й кольпоскопічну картини, вік пацієнтки тощо й ухвалити рішення щодо подальшої тактики супроводу хворої (нерідко в діапазоні від спостереження без лікування до конусоподібної ексцизії шийки матки). При цьому найчастіше лікар стоїть перед нелегким вибором, оскільки агресивна тактика не завжди виправдана (особливо у молодих пацієнок), а необґрунтовано обрана вичікувальна тактика загрожує розвитком раку. Ситуація погіршується тим, що з цього питання немає ані однастайності в поглядах лікарів, ані певних загальноприйнятих стандартів, ані вірогідних патогенетично обґрунтованих маркерів прогресії захворювання.

5. Проблема хибнонегативних цитологічних висновків у налагодженій системі цитологічного скринінгу нівелюється щорічним повторенням цитологічного мазка. Однак при разовому цитологічному дослідженні (коли пацієнтка до того не була охоплена скринінгом) у деяких випадках потрібні додаткові гарантії відсутності неопластичного процесу.

6. Особливо гостро проблема хибнопозитивних і хибнонегативних цитологічних висновків постає щодо клітин залозистого епітелію. Тимчасом як аденокарцинома шийки матки може взагалі не проявлятися у цитологічному мазку, причиною виражених змін клітин залозистого епітелію (навіть із цитологічною картиною адено-



карциноми) можуть бути реактивні процеси або ендометріоз.

7. Аналіз даних літератури вітчизняних і зарубіжних авторів показав, що у експертів немає одностайної думки щодо тактики лікування пацієнок, інфікованих штамми вірусу простого герпесу високого онкогенного ризику, які не мають дисплазії у цитологічному мазку. Думка про те, що потрібно лікувати усіх носіїв і контактних осіб, сьогодні вже дискредитувала себе, тому що більшість носіїв ніколи не захворіє на РШМ.

Одним із головних каменів спотикання у розробленні тактики супроводу пацієнок із РШМ, з нашого досвіду, є іноді фатальний для хворої суб'єктивізм при стадіюванні цього захворювання. Застосовувана, найчастіше необґрунтовано, неoad'ювантна променева терапія несе за собою низку побічних ефектів та ускладнень не тільки на мікрорівні (органи малого таза), але й на рівні макроорганізму, у великому відсотку випадків заважаючи виконанню радикальної хірургічної операції (за нашим даними, у 15–20 % випадків). Вивчаючи частоту збігу до- і післяопераційної стадії РШМ, ми одержали такі результати (табл. 1).

Як видно з табл. 1, у жодній із стадій РШМ передопераційне стадіювання не виявилось коректним у 100 % випадків. Слід зазначити, що помилки у стадіюванні були як у бік збільшення стадії, так і її зменшення, віддзеркалюючи суб'єктивізм стадіювання РШМ.

Аналіз можливих шляхів об'єктивізації діагностики та стадіювання РШМ показав, що найбільш інформативними методами при стадіюванні розповсюдженого РШМ є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з магнітно-резонансною урографією та гідрографією і тривимірна ехографія із застосуванням методики еластографії й доплерографії. Чутливість МРТ із МР-урографією та гідрографією при наявності РШМ

II–III стадій становила 96,7 %, специфічність — 92,3 %, точність — 92,8 %. Чутливість тривимірної ехографії із застосуванням еластографії й доплерографії при IIA стадії раку шийки матки сягала 89,5 %, специфічність — 87,5 %, точність — 85,7 %; при IIB–IIIB стадіях чутливість 3D-ехографії з еластографією та доплерографією становила 87,5 %, специфічність — 80 %, точність — 84,6 %. Головною ехографічною ознакою IIB–IIIB стадій РШМ була наявність патологічного кровотоку в параметріях, який можна виявити при 3D УЗ-ангіографії, а також неоднорідність тканин, яку виявляють при еластографії.

Аналіз ефективності проведеного лікування оцінювався на підставі показників п'ятирічної безрецидивної виживаності. П'ятирічна виживаність при комбінованому лікуванні із застосуванням пангістеректомії III типу у хворих на РШМ становила: при IB1 стадії — 88,9 %; при IB2 стадії — 87,2 %; при IIA стадії — 83,7 %; при IIB стадії — 74,9 %, при III стадії — 43,3 %; загалом у групі — 71,2 %. Відсутність вірогідної різниці досліджуваного показника між I і II стадіями РШМ також є доказом суб'єктивізму при стадіюванні РШМ і відсутності персоналізованої тактики супроводу хворої. Очевидно, що у разі абсолютно коректного стадіювання пухлини п'ятирічна виживаність при ранньому виявленні раку має бути вірогідно вищою.

Слід зазначити, що за відсутності метастатичного ураження лімфатичних вузлів малого таза п'ятирічна виживаність становила 85,8 %, резектабельність пухлини — 100 %, структура й частота ускладнень не відрізнялися від наведених у літературі для ранніх стадій РШМ.

Висновки

1. Аналіз даних захворюваності на РШМ в Україні за

Таблиця 1

Частота збігу перед- і післяопераційної стадії раку шийки матки

| Стадія до операції | Частота збігу, % |
|--------------------|------------------|
| IA1 | 78,5 |
| IA2 | 81,2 |
| IB1 | 75,0 |
| IB2 | 83,7 |
| IIA | 69,5 |
| IIB | 77,1 |

2006–2012 рр. виявив тенденції до росту як захворюваності (від 20,1 до 20,9 на 100 тис.), так і відсотка за давнених випадків (від 15,7 до 18,2 %), що диктує необхідність розробки нових ефективних підходів (у тому числі й організаційних) для діагностики РШМ на ранніх стадіях, а також удосконалення лікувальних заходів у пацієнок з місцеворозповсюдженими формами РШМ.

2. Спостережуваний суб'єктивізм у стадіюванні РШМ призводить до великого відсотка розбіжностей (до 30,5 %) у передопераційному та післяопераційному стадіюванні. Особливо актуальним, на нашу думку, є пошук додаткових об'єктивних критеріїв стадіювання захворювання, що дозволить виробити найбільш оптимальну тактику супроводу тієї чи іншої пацієнтки із РШМ.

3. Застосування поєднання стандартної методики МРТ із МР-урографією та гідрографією і стандартної методики УЗД із тривимірною ехографією у комбінації з еластографією і доплерографією у передопераційному стадіюванні РШМ дає можливість адекватно оцінити об'єм пухлини і розповсюдженість процесу, а також наявність ділянок аномального кровопостачання й неоднорідності тканин, що закономірно приводить до вибору найбільш адекватної тактики супроводу/лікування даної категорії хворих.

4. Створення сучасної удосконаленої комплексної про-



грами скринінгу, діагностики, стадіювання, лікування й моніторингу хворих з дисплазіями та раком шийки матки дозволить підвищити ефективність органозбережувального й радикального лікування, знизити кількість ускладнень та інвалідизації жінок, поліпшити якість життя хворих, зберегти їхнє репродуктивне здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Первый опыт скрининга рака шейки матки с определением вируса папилломы человека в Центрально-Азиатском регионе / А. Н. Абдикимов, Т. А. Кошкина, Д. Т. Султанов [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2010. – Т. 21, № 3. – С. 20–21.*

2. *Алешкова О. И. Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного РШМ (2В–3В стадий) / О. И. Алешкова // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2006. – № 7. – С. 26–29.*

3. *Бохман Я. В. Рак шейки матки / Я. В. Бохман, У. К. Лютра. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 175 с.*

4. *Воробьева Л. И. Уровень организации онкогинекологической помощи населению Украины / Л. И. Воробьева, З. П. Федоренко, Н. Я. Жилка // 11-й съезд онкологов Украины: материалы. – Судак, 2006. – № 7. – С. 36.*

5. *Данилова Н. В. Дифференциальная диагностика предопухолевых и регенераторных изменений эпителия шейки матки с использованием иммуногистохимического метода / Н. В. Данилова, Ю. Ю. Андреева, П. Г. Мальков // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 2. – С. 10–11.*

6. *Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии / К. М. Пожарисский, В. Л. Винокуров, Г. М. Жаринов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 4. – С. 463–470.*

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. 1–45.*

8. *Рак в Україні 2011–2012. Бюлетень українського канцер-реєстру. – Вид. № 14. – К., 2013.*

9. *Урманчеева А. Ф. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки / А. Ф. Урманчеева, В. М. Мерабишвили, С. А. Сельнов // Акушерство и*

гинекология. – 2012. – № 1. – С. 80–86.

10. *Швец Н. А. Прогностическое значение морфологических критериев роста и структуры плоскоклеточного рака шейки матки / Н. А. Швец, Н. Л. Чазова, А. М. Бершанская // Онкология. Вестник последипломного медицинского образования. – 2008. – № 2. – С. 48–53.*

11. *Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M. R. Mc. Credie, K. J. Sharples, C. Paul [et al.] // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9. – P. 425–434.*

12. *Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix / S. H. Song, J. K. Lee, M. G. Oh [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16. – P. 1608–1613.*

13. *Tranbaloc P. Natural history of precursor lesion of cervical cancer / P. Tranbaloc // Gynecol. Obstet Fertil. – 2008. – Vol. 6. – P. 650–655.*

14. *Waggoner S. E. Cervical cancer / S. E. Waggoner // Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9376). – P. 2217–2225.*

15. *Hausen H. Papillomavirus infection — a major cause of human cancer / H. Hausen // Biochim. Biophys. Acta. – 1996. – Vol. 1288. – P. 55–78.*

REFERENCES

1. *Abdikhakov A.N., Koshkina T.A., Sultanov D.T. et al. The first experience of cervical cancer screening with determination of human papilloma virus at the Central Asia region. Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina 2010; 21; 3: 20-21.*

2. *Aleshkova O.I. Radial and molecular-biological criteria of estimation of efficiency of the neoadjuvant chemotherapy of local cervical cancer (2B–3B stages). Vestnik RONTs MZ RF 2006; 7: 26-29.*

3. *Bohman Ya.B., Lyutra U. K. Cervical cancer. Moscow. Medical news agency, 2002. 175 p.*

4. *Vorobyeva L.I., Fedorenko Z. P., Zhilka N.Ya. The level of organization of oncogynecologic care rendering to Ukraine population. 11th Congress of Oncologists of Ukraine. Materials, Sudak, 2006; 7: 36.*

5. *Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G. Differential diagnostics of pre-cancer and regenerating changes of cervical epithelium with the use of immunohistochemical method. Arkhiv patologii 2011; 73 (2): 10-11.*

6. *Pozharskiy K. M., Vinokurov V.L., Zharinov G.M. et al. Immunohistochemical markers as prognostic criteria in oncogynecology. Voprosy onkologii 2008; 54 (4): 463-470.*

7. *Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer: methods of early diagnostics and new screening technologies (clinical lecture). Ginekologia 2007; 9 (1): 1-45.*

8. *Cancer in Ukraine 2011–2012. Byuleten ukrainskogo cantser-reestru. Type N 14. Kyiv, 2013.*

9. *Urmanceeva A.F., Merabishvili V.M., Selnov S.A. Epidemiology and diagnostics of cervical cancer. Akusherstvo i ginekologiya 2012; 1: 80-86.*

10. *Shvets N.A., Chazova N.L., Bershanskaya A.M. Prognostic value of morphological criteria of growth and structure of cervical squamous-cell cancer. Onkologia. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya 2008; 2: 48-53.*

11. *Mc. Credie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2008; 9: 425-434.*

12. *Song S.H., Lee J.K., Oh M.G. et al. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix. Int. J. Gynecol. Cancer 2006; 16: 1608-1613.*

13. *Tranbaloc P. Natural history of precursor lesion of cervical cancer. Gynecol. Obstet Fertil 2008; 6: 650-655.*

14. *Waggoner S.E. Cervical cancer. Lancet 2003; 361 (9376): 2217-2225.*

15. *Hausen H. Papillomavirus infection — a major cause of human cancer. Biochim. Biophys. Acta. 1996; 1288: 55-78.*

Надійшла 30.05.2014





УДК 616-056+575

Н. Л. Куценко, О. В. Измайлова, Л. Е. Весніна, І. П. Кайдашев
**СПЕКТР АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНИХ IgE
СЕРЕД ПОЛТАВСЬКОЇ ПОПУЛЯЦІЇ
ТА ЗАЛЕЖНІСТЬ ЇХ СИНТЕЗУ ВІД НАЯВНОСТІ
ПОЛІМОРФІЗМІВ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ**

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

УДК 616-056+575

Н. Л. Куценко, О. В. Измайлова, Л. Э. Веснина, И. П. Кайдашев

СПЕКТР АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE СРЕДИ ПОЛТАВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ЗАВИСИМОСТЬ ИХ СИНТЕЗА ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

*НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики
ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Аллерген-специфические IgE к 19 наиболее распространенных аллергенов определяли у жителей Полтавской области на протяжении 2012 г. иммуноферментным методом с помощью тест-системы "Polycheck" (Германия). Однонуклеотидные полиморфизмы 2258G/A гена *TLR2* и 896A/G, 1196C/T гена *TLR4* у пациентов с аллергическими заболеваниями и высокими аллерген-специфическими IgE изучали методом полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров.

Основными причинными аллергенами были аллергены домашней пыли, дерматофагоидные клещи, ольха, береза и аэроаллергенные растения (амброзия, тимopheевка и др.).

Вявлена ассоциация полиморфизмов 2258G/A гена *TLR2* и 896A/G гена *TLR4* с повышенным уровнем продукции специфических IgE у пациентов с аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: аллергические заболевания, аллерген-специфические IgE, Toll-подобные рецепторы, полиморфизм.

UDC 616-056+575

N. L. Kutsenko, O. V. Izmailova, L. E. Vesnina, I. P. Kaidashev

THE RANGE OF ALLERGEN-SPECIFIC IGE AMONG POLTAVA POPULATION AND THEIR SYNTHESIS DEPENDENCE ON THE PRESENCE OF TOLL-LIKE RECEPTORS POLYMORPHISMS

RI of Genetic and Immunologic Bases of Pathology and Pharmacogenetics Development of the Higher State Educational Institution of Ukraine "The Ukrainian Medical Stomatologic Academy", Poltava, Ukraine

The aim of the study was to analyze the levels of allergen-specific IgE in allergic patients in Poltava region in 2012, considering the data of aero-pollen monitoring of our region and the study of *TLR2* and *TLR4* polymorphisms in these patients, talking into account the allergen-specific IgE range.

Allergen-specific IgE to 19 most widespread allergens (Soyabean, Milk, Eggwhite, Crab-fish, Shrimp mix, Peach, House dust, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, Cockroach mix, Dog epithelia, Cat epithelia, fungus *Alternaria tenuis*, Alder and Birch pollen, White Oak pollen, Ragweed pollen, Mugwort pollen, Timothy grass pollen, Rye pollen) were determined by using the Polycheck test system (Germany). The study of SNPs 2258G/A and *TLR2* gene 896A/G, 1196C/T gene *TLR4* in patients with allergic diseases and high allergen-specific IgE was performed by means of PCR using specific oligonucleotide primers.

In view of the results of aero-pollen research in Poltava and the performed monitoring of allergen-specific IgE, the major groups of causative allergens in the development of allergic diseases in Poltava population were determined. They were the allergens of house dust, dermathofagoidic mites, dust-producing trees (alder and birch), as well as aeroallergen plants (especially ragweed, timothy and mugwort).

The obtained results indicate the association of *TLR2* gene 2258G/A and *TLR4* gene 896A/G polymorphisms with increased production of specific IgE in patients with allergic diseases which makes it possible to consider these single nucleotide replacements as the additional prognostic characteristic of individual susceptibility to these diseases.

Key words: allergic diseases, allergen-specific IgE, Toll-like receptors, polymorphism.



Незважаючи на значну кількість досліджень, алергічні захворювання (АЗ) залишаються нерозв'язаною проблемою для людства, тому що трапляються тим частіше, що вищий економічний рівень країни. Сьогодні в Україні відсутня достовірна статистична інформація щодо поширеності АЗ. Крім того, 80–90 % пацієнтів з АЗ не зареєстровані в медичних закладах, а 70–80 % виявлених лікують із запізненням [6]. Можливості ефективного лікування АЗ і підтримання високого рівня здоров'я у хворого в сучасних умовах постійно зростають, що зумовлено розробкою нових фармакологічних засобів і складанням найбільш раціональних протоколів лікування. У наших попередніх роботах відображені результати дослідження алерген-специфічних IgE протягом двох різних періодів і лише на території Полтавської області [1]. Крім того, в Україні відсутні систематизовані результати аеропалінологічного спектра в повітрі різних регіонів, що унеможливує створення єдиного всеукраїнського календаря пилювання алергенних рослин. Останнім часом з'являються лише поодинокі дані про результати спостереження за пилюками окремих рослин [2; 3]. Таку тенденцію можна пояснити відсутністю співпраці між науковцями різних регіонів України, які вивчають дану тематику, й алергологами-клініцистами.

Відповідно до сучасних уявлень про участь вродженої системи імунітету і, зокрема, Toll-подібних рецепторів (TLR) у розвитку АЗ, розширюються наші знання про імунопатогенетичні механізми розвитку цих захворювань, що різноманітність дослідження в даному напрямі та визначає їх перспективність. Відомі з літературних джерел роботи, присвячені цій галузі, підтверджують результативність такого підходу [4; 5].

Зважаючи на вищезгадане, стає зрозумілим вибір науково-го напряму нашої роботи, обґрунтованого об'єктивною необхідністю вдосконалення діагностики та лікування пацієнтів з алергією. Перш за все, це спонукало нас до аналізу рівнів алерген-специфічних IgE у хворих з алергією Полтавської області в 2012 р. на основі даних аеропалінологічного моніторингу нашого регіону для визначення найпоширеніших причинних алергенів у розвитку АЗ і вивчення поліморфізмів генів *TLR2* та *TLR4* у цих хворих, враховуючи синтез алерген-специфічних IgE.

Матеріали та методи дослідження

Для розв'язання поставлених у роботі завдань нами було проведено моніторингове обстеження 67 осіб обох статей, які проживають у Полтавській області, на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». В обстежених осіб визначені рівні алерген-специфічних IgE до 19 найбільш значущих причинних алергенів (соя, молоко, білок курячого яйця, краби, суміш креветок, персик, домашній пил, кліщ *D. pteronyssinus*, кліщ *D. farinae*, суміш тарганів, епідерміс собаки, епідерміс кішки, грибок *Alternaria tenuis*, пилок вільхи та бородавчастої берези, пилок дуба білого, амброзія, пилок полину, пилок тимофіївки лугової, пилок жита). Усі обстежені мали ознаки або чітко встановлений діагноз АЗ (бронхіальна астма, алергічний риніт, кропив'янка та ін.). Серед обстежених нами осіб чоловіків було 54 %, жінок — 46 %, вік яких коливався від 1 до 40 років, дітей було 73 % від загальної кількості обстежених хворих.

Рівні алерген-специфічних IgE визначали за допомогою

системи “Polycheck” (Німеччина), в основі тесту лежить імуноензимний метод кількісного визначення IgE, специфічних до конкретного алергену, в сироватці крові.

Залежно від рівнів алерген-специфічних IgE виділяли класи підвищення їх концентрації: 0 клас — специфічні антитіла відсутні (<0,35 кМО/л); 1 клас — дуже низький рівень антитіл, часто без клінічних симптомів алергії (0,35–0,7 кМО/л); 2 клас — низький рівень антитіл, алергія, клінічні симптоми присутні при показниках, що наближаються до верхньої межі діапазону (0,7–3,5 кМО/л); 3 клас — чітко виражений рівень антитіл, клінічні симптоми зазвичай присутні (3,5–17,5 кМО/л); 4 клас — високі рівні антитіл, майже завжди супроводжується алергічною реакцією (17,5–50 кМО/л); 5 клас — дуже високі рівні антитіл (50–100 кМО/л); 6 клас — екстремально високий рівень антитіл (>100 кМО/л).

Наступним етапом досліджень стало вивчення одонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) 2258 G/A гена *TLR2* та 896A/G і 1196C/T гена *TLR4* у осіб з високими рівнями специфічних IgE хоча б до одного з 19 найбільш значущих досліджуваних алергенів і верифікованим діагнозом АЗ з метою виявлення зв'язку даних поліморфізмів з АЗ. До групи контролю увійшли 95 студентів Української медичної стоматологічної академії, у яких клінічно і об'єктивно були відсутні ознаки АЗ та алерген-специфічні IgE.

Для аналізу ОНП генів *TLR2* та *TLR4* методом полімеразної ланцюгової реакції були використані специфічні олігонуклеотидні праймери, послідовність яких взята з літературних джерел, із подальшим рестрикційним аналізом [7; 8]. Продукти розщеплення поліморфних ділянок виявляли методом горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному



гелі ("Helikon", Москва), який забарвлювали етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного пакета Statistica 7.0. for Windows і електронних таблиць MS Excel. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

Період цілорічного моніторингу алерген-специфічних IgE у обстежених Полтавського регіону у 2012 р. дозволив проаналізувати рівні специфічних IgE як на момент палінаційного періоду дерев і рослин, так і в період відсутності пилкування аероалергенної флори. Це дало можливість визначити рівні алерген-специфічних IgE у пацієнтів із сезонними і цілорічними АЗ, що обґрунтовує вибрану нами панель із залученням 19 найбільш розповсюджених і найбільш значущих алергенів (харчові, пилокві, епідермальні, дерматофагоїдні). За аналізом рівнів алерген-специфічних IgE хоча б до одного з досліджуваних алергенів відмічено, що 55 (82 %) обстежених мали підвищені показники (рис. 1). У третини був встановлений діагноз АЗ, а решта осіб із виявленими підвищеними рівнями антитіл самостійно зверталися з метою обстеження або мали симптоми, схожі з АЗ (бронхіти, шкірні висипання та ін.). Слід відмітити, що серед осіб з підвищеними показниками алерген-специфічних IgE хоча б до одного з досліджуваних алергенів 76 % мали позитивний результат з алергенами домашнього пилу, половина з яких були сенсibilізовані алергенами дерматофагоїдних кліщів. Отже, специфічні IgE до

Особи з підвищеними рівнями sIgE, %

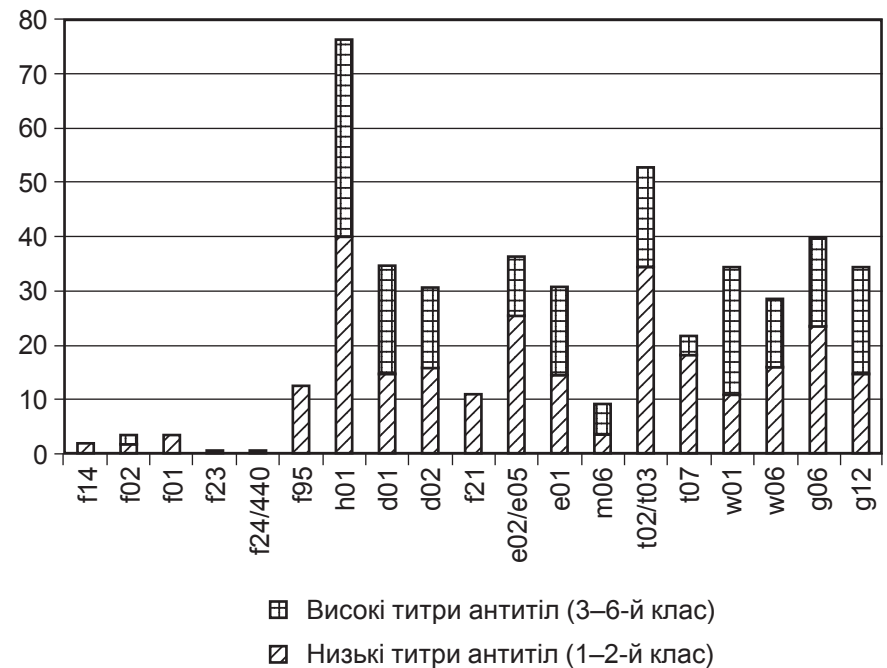


Рис. 1. Визначення специфічних IgE до кожного з досліджуваних алергенів серед осіб з підвищеними показниками алерген-специфічних IgE хоча б до одного з досліджуваних алергенів: f14 — соя; f02 — молоко; f01 — білок курячого яйця; f23 — краб; f24/f440 — суміш креветок; f95 — персик; h01 — домашній пил; d01 — кліщ *D. pteronyssinus*; d02 — кліщ *D. farinae*; f21 — суміш тарганів; e02/e05 — епідерміс собаки; e01 — епідерміс кішки; m06 — грибок *Alternaria tenuis*; t02/t03 — пилок вільхи та бородавчастої берези; t07 — пилок дуба білого; w01 — амброзія; w06 — пилок полину; g06 — пилок тимофіївки лугової; g12 — пилок жита

алергенів домашнього пилу та дерматофагоїдних кліщів були домінуючими під час аналізу проведеного моніторингу.

Друге місце посіли алергени пилку вільхи та берези, ними були сенсibilізовані 50 % осіб з позитивними показниками алерген-специфічних IgE (див. рис. 1). На підставі аналізу даних аеромоніторингу, проведеного в Полтаві у 2010 р., встановлено, що наймасивнішу фракцію пилку мала береза [3]. Наступну сходинку у сенсibilізації осіб Полтавського регіону посіли представники аероалергенних рослин (амброзія, тимофіївка лугова, полин, жито), що є найбільш алергенними й основними продуцентами пилку, як у Полтаві, так і в інших регіонах України [2].

Дуже важливою проблемою полінозів сьогодні є зміна при-

родних екзоалергенів під впливом факторів довкілля. Більше того, забруднення навколишнього середовища подовжує терміни палінації рослин і змінює антигенну структуру пилку. Ці дані слід враховувати лікарям-алергологам під час включення інгаляційних алергенів у панель досліджуваних алергенів і використовувати не лише в період цвітіння, а подовжити термін можливого вмісту пилку в повітрі та постійно переглядати й удосконалювати календар пилкування рослин. Слід відмітити, що в обстежених дітей з полінозом окремих регіонів України виявлена підвищена чутливість до побутових, епідермальних (45,3 %), лікарських (16,7 %), харчових (11,3 %) алергенів. Приєднання цих видів сенсibilізацій призводило



до виникнення загострень полінозів не лише в період цвітіння рослин, але і в інші пори року, тобто перебіг захворювання втратив сезонність, набувши цілорічного характеру.

За результатами нашого моніторингу поруч з алергенами пилкопродукцентів не менш важливими причинними алергенами у розвитку АЗ визначені епідермальні антигени. Підвищена чутливість до епітелію собак виявлена у 34,5 % осіб з високими рівнями специфічних IgE, а до епітелію котів — у 18,2 %.

За аналізом результатів моніторингу IgE до харчових продуктів виявлено, що у 12,5 % обстежених спостерігалася підвищена чутливість до алергенів персика, які мають спільні епітопи з іншими фруктово-овочевими продуктами, що потребує високої обережності у такій групі хворих і високоспецифічної інформативної діагностики. Найменша частота зустрічальності IgE до харчових алергенів виявлялася щодо сої, молока, яєчного білка (1,8–3,6 %).

Отже, за результатами аеропалінологічного дослідження в Полтаві та проведеного нами моніторингу алерген-специфічних IgE були виділені основні групи причинних алергенів у розвитку АЗ у Полтавській популяції. Ними виявилися алергени домашнього пилу, дерматофагоїдні кліщі, пилокпродукуючі дерева (вільха та береза) й аероалергенні рослини (перш за все, амброзія, тимофіївка та полин).

Наступним етапом досліджень стало встановлення наявності ОНП 2258G/A гена *TLR2* та 896A/G і 1196C/T гена *TLR4* у сформованій групі пацієнтів із високими рівнями алерген-специфічних IgE, а також аналіз частоти зустрічальності досліджуваних поліморфних варіантів у даних групах (табл. 1, 2).

Із наведених у табл. 1 даних внутрішньогрупового ана-

лізу розподілу частот генотипів і алелів ОНП 2258G/A гена *TLR2* та 896A/G і 1196C/T гена *TLR4* видно, що в усіх групах спостерігається відповідність розподілу частот досліджуваних генотипів рівновазі Харді — Вайнберга, за винятком групи хворих із поліморфізмом 2258G/A гена *TLR2*, де відзначалося достовірне відхилення

розподілу генотипів від закону Харді — Вайнберга. Необхідно зазначити, що показники адекватного врахування рідкісних алелів і частки рідкісних алелів усіх трьох досліджуваних поліморфізмів у групах контролю і хворих на АЗ з високим рівнем алерген-специфічних IgE вказують на нерівномірний розподіл алелів (див. табл. 1).

Таблиця 1

Внутрішньогруповий аналіз поліморфізмів генів *TLR2* і *TLR4* серед пацієнтів із алергічними захворюваннями

| Показник | Розподіл генотипів | | Порівняння частот генотипів, що спостерігаються, з очікуваними (df=2) | | Коефіцієнт інбридингу популяції, F | Адекватне врахування рідкісних алелів (u) | Частка рідкісних алелів (h) |
|---|--------------------|-----------|---|--------|------------------------------------|---|-----------------------------|
| | що спостерігаються | очікувані | χ^2 | p | | | |
| Поліморфізм 2258G/A гена <i>TLR2</i> | | | | | | | |
| <i>Група контролю, n=95</i> | | | | | | | |
| GG | 92 | 91,20 | 0,22 | 0,90 | -0,016 | 1,25 | 0,37 |
| GA | 3 | 3,80 | | | | | |
| AA | 0 | 0,04 | | | | | |
| <i>Хворі, n=38</i> | | | | | | | |
| GG | 34 | 32,30 | 15,40 | 0,0005 | 0,64 | 1,54 | 0,23 |
| GA | 2 | 5,70 | | | | | |
| AA | 2 | 0,24 | | | | | |
| Поліморфізм 896A/G гена <i>TLR4</i> | | | | | | | |
| <i>Група контролю, n=95</i> | | | | | | | |
| AA | 91 | 91,20 | 0,05 | 0,97 | -0,02 | 1,29 | 0,36 |
| AG | 4 | 3,80 | | | | | |
| GG | 0 | 0,04 | | | | | |
| <i>Хворі, n=38</i> | | | | | | | |
| AA | 31 | 30,02 | 1,38 | 0,50 | 0,16 | 1,61 | 0,19 |
| AG | 6 | 7,60 | | | | | |
| GG | 1 | 0,38 | | | | | |
| Поліморфізм 1196C/T гена <i>TLR4</i> | | | | | | | |
| <i>Група контролю, n=95</i> | | | | | | | |
| CC | 94 | 94,5 | 0,005 | 1,00 | -0,005 | 1,14 | 0,43 |
| CT | 1 | 0,95 | | | | | |
| TT | 0 | 0 | | | | | |
| <i>Хворі, n=38</i> | | | | | | | |
| CC | 35 | 34,96 | 0,08 | 0,96 | -0,04 | 1,39 | 0,31 |
| CT | 3 | 2,66 | | | | | |
| TT | 0 | 0,04 | | | | | |



Таблиця 2

Розподіл частот поліморфних алелів генів *TLR2* та *TLR4* серед пацієнтів із алергічними захворюваннями з високим рівнем специфічних IgE, n (%)

| Частота алелі | Група контролю, абс. (%) | Група хворих, абс. (%) | χ^2 Пірсона, df=1 | ВШ (95 % ДІ) | p |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|-------|
| Поліморфізм 2258G/A гена <i>TLR2</i> | | | | | |
| G | 187 (98,4) | 70 (92,1) | 4,83 | 4,94 (1,31–18,64) | 0,028 |
| A | 3 (1,6) | 6 (7,9) | | | |
| Поліморфізм 896A/G гена <i>TLR4</i> | | | | | |
| A | 186 (97,9) | 68 (89,5) | 7,09 | 5,14 (1,59–16,66) | 0,008 |
| G | 4 (2,1) | 8 (10,5) | | | |
| Поліморфізм 1196C/T гена <i>TLR4</i> | | | | | |
| C | 189 (99,5) | 73 (96,1) | 2,29 | 6,02 (0,87–41,51) | 0,13 |
| T | 1 (0,5) | 3 (3,9) | | | |

Примітка. p — рівень значущості, отриманий за тестом χ^2 .

Позитивні коефіцієнти інбридингу у групах хворих із ОНП 2258G/A гена *TLR2* та 896A/G гена *TLR4* свідчать про недостатність гетерозигот за умови випадкового схрещення і про відхилення від панміксії. В інших групах ми спостерігаємо від'ємні значення коефіцієнтів інбридингу, що вказує на надлишок гетерозигот.

Дослідження відмінностей у розподілі частот поліморфних алелів гена *TLR2* між групою контролю і групою хворих на АЗ (див. табл. 2) показало, що у групі пацієнтів із підвищеними рівнями алерген-специфічних IgE генотипи, які несуть мутантний алель А (GA і AA), траплялися частіше, ніж у групі контролю (p=0,028). Таким чином, отримані нами результати підтверджують зв'язок між наявністю поліморфного алеля А гена *TLR2* і підвищеними рівнями алерген-специфічних IgE, що дозволяє розглядати даний поліморфізм як додатковий прогностичний показник у генетичних дослідженнях АЗ.

Подальше вивчення відмінностей у розподілі частот поліморфних алелів 896A/G гена *TLR4* між групою контролю і групою хворих на АЗ (див. табл. 2) показало достовірне збільшення частоти зустрічальності алеля G (генотипи

AG і GG) серед хворих на АЗ, які мали підвищені рівні алерген-специфічних IgE (p=0,008), що свідчить про зв'язок даного поліморфного алеля з підвищеними рівнями алерген-специфічних IgE.

Також ми провели дослідження іншого ОНП — 1196C/T гена *TLR4*. Аналіз частоти поліморфного алеля T гена *TLR4* у групі популяційного контролю і серед хворих на АЗ із високим рівнем алерген-специфічних IgE (див. табл. 2) вказує на можливу асоціацію наявності хоча б одного поліморфного алеля T (генотипи СТ і ТТ) із підвищеними рівнями алерген-специфічних IgE (p=0,13).

Таким чином, основними причинними алергенами, за результатами моніторингу алерген-специфічних IgE у Полтавській популяції у 2012 р., були алергени домашнього пилу, дерматофагоїдні кліщі, пилок-продукуючі дерева (вільха і береза) й аероалергенні рослини (перш за все, амброзія, тимофіївка та полин).

У визначенні генетичної схильності пацієнта до тієї чи іншої патології функціональне значення можуть мати алельні варіанти, які часто визначають прогноз захворювання, а також генотипи. Дані результати вказують на асоціацію полі-

морфізмів 2258G/A гена *TLR2* та 896A/G гена *TLR4* з підвищеним рівнем продукції специфічних IgE у пацієнтів із АЗ, що дозволяє розглядати дані одонуклеотидні заміни як додаткову прогностичну ознаку індивідуальної схильності до цих захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кайдашев І. П. Моніторинг алерген-специфічних імуноглобулінів Е в Полтавській популяції з симптомами алергії в 2008–2010 рр. / І. П. Кайдашев, Н. Л. Куценко, Л. Е. Весніна // Український медичний часопис. — 2011. — № 2 (82). — С. 94–97.

2. Родінкова В. В. Аналіз пилкування амброзії у Вінниці протягом сезонів 1999, 2000 та 2009–2011 років у контексті профілактики полінозів серед населення / В. В. Родінкова, О. О. Паламарчук // Одеський медичний журнал. — 2012. — № 3 (131). — С. 71–74.

3. Родінкова В. В. Особливості розповсюдження пилку аероалергенної флори у повітрі м. Полтави / В. В. Родінкова // Вісник проблем біології та медицини. — 2012. — Вип. 4, т. 2 (97). — С. 49–55.

4. Титова Н. Д. Значение врожденной системы иммунитета в возникновении аллергических заболеваний / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2009. — № 3. — С. 32–39.

5. Bhattacharjee R. N. Передача сигнала через Toll-подобные рецепторы: новые возможности в медицине и роль при различных заболеваниях у человека / R. N. Bhattacharjee, S. Akira // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 449–457.

6. Allergy prevalence survey by the world allergy organization / E. Compalaty, M. Penagos, K. Henley [et al.] // Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. — 2007. — Vol. 19 (3). — P. 82–90.

7. Erridge C. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signaling / C. Erridge, J. Stewart, I. R. Poxton // J. Exp. Med. — 2003. — Vol. 197 (12). — P. 1787–1790.

8. The Toll-like receptor 4 (Asp299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis / A. H. Montes, V. Asensi, V. Alvarez [et al.] // J. Clin. Exp. Immunol. — 2006. — Vol. 143 (3). — P. 404–413.

REFERENCES

1. Kaydashev I.P., Kutsenko N.L., Vesnina L.E. Monitoring of allergen spe-



cific immunoglobulin E in Poltava population with symptoms of allergy in 2008–2010 years. *Ukr. Med. Chasopis* 2011; 2 (82): 94-97.

2. Rodinkova V.V., Palamarchuk O.O. Analysis of ragweed pollen in the winery during the seasons 1999, 2000 and 2009-2011 in the context of prevention of hay fever among the population. *Odes'kiy medichniy zhurnal* 2012; 3 (131): 71-74.

3. Rodinkova V.V. Features of the distribution of pollen in the air aeroallergen flora in Poltava city. *Visnyk problem biologii ta medytsyny* 2012; 4 (97): 49-55.

4. Titova N.D. The importance of innate immune system in the development of allergic diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infectologiya* 2009; 3: 32-39.

5. Bhattacharjee R.N., Akira S. Transmission of signals through Toll receptors: A new possibility in medicine and the role in development of human diseases. *Allergologiya i Immunologiya* 2009; 4 (4): 449-457.

6. Compalaty E., Penagos M., Henley K. et al. Allergy prevalence survey by the world allergy organization. *Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org.* 2007; 19 (3): 82-90.

7. Erridge C., Stewart J., Poxton I.R. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signaling. *J. Exp. Med.* 2003; 12 (197): 1787-1790.

8. Montes A.H., Asensi V., Alvarez V. et al. The Toll-like receptor 4 (Asp299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis. *J. Clin. Exp. Immunol.* 2006; 3 (143): 404-413.

Надійшла 21.03.2014

УДК 616.314.17-008.1-031.81-085:616-003.93

О. С. Лисенко¹, А. П. Левицький², А. В. Борисенко¹, В. В. Віт³

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИКОРИСТАННЯ ОСТЕОТРОПНИХ КОМПОЗИЦІЙ НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОЇ БІОКЕРАМІКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна,

² ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна,

³ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна

УДК 616.314.17-008.1-031.81-085:616-003.93

А. С. Лысенко¹, А. П. Левицкий², А. В. Борисенко¹, В. В. Вит³

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ БИОКЕРАМИКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина,

² ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина,

³ ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, Украина

Через місяць після моделювання костного дефекта нижньої щелепи у щурів відзначається відсутність ознак репаративного процесу і формування костної тканини. Використання оточувальної остеопластическої біокераміки «Синтекоость» в комбінації з препаратом «Алфлутоп» підвищує можливість костної тканини к репарації уже на 30-е сутки експеримента, не уступає в цьому відомому ксеногенному матеріалу «Bio-Oss». Біокераміка, додатково легірована комбінацією іонів срібла і міді, не затримує процесів формування тканин. Предложенные остеотропные композиции могут быть рекомендованы для пластики костных дефектов в разных клинических ситуациях.

Ключевые слова: костная ткань, репаративный остеогенез, остеопластические материалы, стимуляторы остеогенеза.

UDC 616.314.17-008.1-031.81-085:616-003.93

O. S. Lysenko¹, A. P. Levytsky², A. V. Borysenko¹, V. V. Vit³

THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OSTEOTROPIC COMPOSITIONS ON THE BASIS OF MODIFIED BIOCERAMICS USING IN EXPERIMENT

¹ National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine,

² SE «The Institute of Stomatology of the NAMS of Ukraine», Odessa, Ukraine,

³ SE «The Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy named after V. P. Filatov of the NAMS of Ukraine», Odessa, Ukraine

Increasingly for bone defects substitution in some fields of medicine there are used biomaterials of different origin. Last years in medical practice were introduced modifications of known alloplastic materials in which the latest achievements of the manufacture in biomaterials were used. New biologic elements adding improve the properties of synthetic biomaterials allows them to create even osteo-inductive potential. This is not exception in regard the domestic bioactive ceramic composite «Syn-



thebone" (BCC). It is a mixture of individual components of synthetic ceramic phases: hydroxyapatite, β -tricalciumphosphate and bioglass. Manufacturer has modified bioactive ceramic composite for bone grafting "Synthebone" by alloying with silver and copper ions. There selected pattern of nanostructured BCC represents microporous granules (porosity within 40%) ranging from 0.3 to 0.7 mm, that consist of evenly distributed parts (size 30–50 nm) of hydroxyapatite (15%), β -tricalciumphosphate (15%) and bioglass (70%). Additional bioceramics was enriched by silver and copper ions in the amount of 1 and 0.5% correspondingly. For further bone formation we have chosen the preparation "Alflutop" which contains glycosaminoglycans and sulfated polysaccharides, which found its application in dentistry.

The aim of this research was to study the impact of domestic synthetic bioceramics and its modification in the composition with the preparation «Alflutop» on the processes of reparative osteogenesis *in vivo*. Widespread osteoplastic material "Bio-Oss" (Geistlich, Switzerland) was chosen for the comparison.

The experiments were held with 72 white rats of Vistar line. The alveolar bone defect was restored under thiopental general anesthesia (20 mg/kg). The graft material "Bio-Oss" with saline and osteotropic composition of BCC with the preparation "Alflutop" (composition N 1) and osteotropic composition of BCC, that was alloyed with ions of silver and copper, with the same preparation (composition N 2) were prepared *ex tempore* in sterile surgical crucible and were introduced into osseous defects.

Based on the results of microscopic examination in intact rats group it was determined normal bone structure of the alveolar processes. In the second group of animals on the 10th day after defects formation without treatment was found bone fragmentation created by mechanical action. There were numerous voids in the bone tissue as a result of destructive processes. Within one month after bone defect formation there were still absent signs of early reparative processes and bone formation.

In the group, where the bone defect was replaced by osteoplastic material "Bio-Oss", within 10 days after implantation the structural changes were the same. It was noted destruction and resorption of bone plates in histological preparations. But one month later were indicated signs of bone repair in this group of animals.

Within 10 days after bone defect filling by osteotropic composition N 1 structural changes of bone defect and soft tissue formations were identical to the previous group of animals in the same observation period. A month later in bone tissues of rats from this group there were revealed signs of osteogenesis, increased number of osteocytes and noted accumulation of large amounts of intercellular substance.

Within 10 days after experimental bone defect plasty by osteotropic composition N 2 was noted fragmentation and focal necrosis of bone plates. However, a month later in histological preparations from this group of animals has been revealed the formation of well vascularized bone areas which are located near destructively altered bone parts.

This study indicates that the natures of morphopathological changes after bone defect treatment with or without using the biomaterials are virtually identical on the 10th day. However, a month after bone substitution by bovine biomaterial "Bio-Oss" or compositions (N 1 and 2) characteristics of lesions differed from the rats group without osteoplastic materials application. There were no essential qualitative and quantitative differences between more expensive xenogenic material and osteotropic compositions on the basis of bioceramics in bone repair.

Thus, our findings provide some basis to recommend for use in clinical practice domestic osteoplastic bioceramic composite "Synthebone" which osteostimulative effect enhanced with the preparation "Alflutop". And ceramic enrichment with silver ions and copper within the specified concentration without bone repair inhibition can be used in clinical situations where antimicrobial effect is necessary.

Key words: bone tissue, reparative osteogenesis, osteoplastic materials, bone growth stimulators.

Все частіше для пластики кісткових дефектів у окремих галузях медицини та, зокрема, таких стоматологічних практиках, як щелепно-лицева хірургія, хірургічна стоматологія та пародонтологія, застосовуються біоматеріали різного походження. Значну частину остеопластичних операцій здійснюють із використанням біоматеріалів синтетичного походження, так званих біосумісних керамік, хімічний склад яких подібний до мінерального компонента кісткової тканини. Особливо доречно застосування таких матеріалів у тому разі, якщо наявний дефіцит автологічної кістки та природних біоімплантатів [1; 2].

Останніми роками в медичну практику впроваджуються модифікації вже відомих синтетичних остеопластичних матеріалів, у виробництві яких використовуються новітні матеріалознавчі здобутки. Так, вважається, що спрямована модифікація біокерамік значно поліпшує їх фі-

зико-хімічні та біологічні властивості, такі як біоактивність і біодеградація, широко регулюються механізми та швидкість резорбції [3; 4]. Основними регулювальними механізмами є введення у структуру імплантаційних матеріалів певних хімічних сполук синтетичного і природного походження (високомолекулярних полімерів). Більш технологічно виправданим стало насичення матеріалів іонами різних елементів. Так, за рахунок хімічної конкуренції іонів, карбонатних і силікатних сполук з Ca^{2+} та PO_4^{3-} групами у складі того ж гідроксіапатиту є можливість отримати під час синтезу матеріали, властивості яких значно розширені [5]. Також ефективним є і доповнення кальцій-фосфатних керамік різними склокристалічними фазами (ситалами). Важливими характеристиками є просторова структура та розмір частинок імплантаційних матеріалів, їх пористість. Особливу увагу приділяють здатності матеріалів спрямовано



транспортувати різні лікарські засоби. Одночасно і структурування цих матеріалів на нанорівні значно збільшує їх поверхневу площу, що сприяє підвищенню пористості і абсорбції біологічно активних речовин, їх остеокондуктивних та біодеградаційних показників [4].

Додавання біологічних елементів, які покращують властивості синтетичних матеріалів, дозволяє створювати навіть остеоіндуктивний потенціал. Зокрема, вивчаються властивості тканинно-інженерних конструкцій, що ґрунтуються на введенні до складу керамічних каркасів мезенхімальних стовбурових клітин різного походження; насичення біокерамічних імплантатів багатую тромбоцитами плазмою та клітинами кісткового мозку [6; 7].

Цікавим залишається питання щодо насичення цих матеріалів іонами срібла та міді. Визначено, що ці іони в незначних концентраціях у складі біокерамік надають їм антимікробних, остеостимулювальних, ангіогенних, імунomodуючих та інших властивостей [8–10].

Не є виключенням у цьому відношенні й вітчизняний біоактивний керамічний композит «Синтекість», що використовується під час кісткової пластики (ТОВ «Промтехрезерв», Україна). Біокомпозит «Синтекість» (БКС) являє собою суміш або окремі елементи синтетичних керамічних фаз, що широко використовуються в медичній практиці: гідроксіапатит, β -трикальційфосфат і біоситали. Під час синтезу БКС регулюються механізми резорбції шляхом змін у складі компонентів, а відповідне насичення вибраними матеріалами значно розширює біостимулювальні та антибактеріальні ефекти цього біокомпозиту [11–13].

У медичній літературі широко презентуються властивості сульфатованих глікозаміногліканів (сГАГ). Введення сГАГ у структуру остеопластичних матеріалів значно підвищує їх остеостимулювальні властивості. Зокрема, на ринку медичних засобів вже представлені матеріали для пластики кісток і біомембрани, насичені сГАГ, ефективність клінічного застосування яких доведена [14–16].

Виробником запропоновано модифікацію біоактивного керамічного композиту для відновлення кісткової тканини «Синтекість» [17] шляхом насичення його іонами срібла та міді.

Вибрані нами зразки наноструктурованого БКС є мікропористими гранулами (пористість у межах 40 %) розміром від 0,3 до 0,7 мм, які складаються з рівномірно розподілених частинок (розміром 30–50 нм) гідроксіапатиту (15 %), β -трикальційфосфату (15 %) та фаз біоситалів (70 %). Гранули біокераміки насичені іонами срібла та міді у відношенні 2:1 у кількості 1 та 0,5 ат.% відповідно (БКС_{лег}) або вільні від них (БКС). Матеріал розфасований по пакетах, стерилізований, готовий до використання.

Для додаткової стимуляції остеогенезу ми обрали лікарський препарат «Алфлутоп», який містить глікозаміноглікани та сульфатовані полісахариди, і який вже набув свого застосування у стоматології [18].

Препарат «Алфлутоп» (Biotehnos S. A., Румунія) випускається в ампулах у вигляді розчину для ін'єкцій. У кожній ампулі знаходиться стандартизований знежирений біологічно активний екстракт з чотирьох видів дрібних морських риб — кільки чорноморської, мерлана, пузанка й анчоуса чорноморського. Екстракт містить значну кількість корисних для обмінних процесів речовин — глікозаміноглікани (гіалуронова кислота, хондроїтинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат), амінокислоти та протеоглікани, сполуки групи гліцерофосфоліпідів, а також мінеральні компоненти, такі як солі натрію, калію, кальцію, магнію, заліза, міді та цинку.

Механізм дії препарату «Алфлутоп» полягає в тому, що він запобігає руйнуванню нормальної сполучної тканини, стимулює процеси регенерації сполучної, кісткової та хрящової тканин, забезпечуючи ще й знеболювальний ефект: знижує проникність капілярів, зменшує набряк, гальмує утворення медіаторів запалення, включаючи деякі прозапальні цитокіни. Протизапальна дія та відновлення тканин ґрунтуються на пригніченні діяльності бактеріальної гіалуронідази та інших ферментів, що беруть участь у руйнуванні міжклітинного матриксу. Також він стимулює процеси обміну речовин в тканинах, перешкоджає розвитку обмінних порушень, забезпечуючи позитивну дію на трофіку тканин, збільшує їх можливість притягувати воду. Нормалізує біосинтез гіалуронової кислоти та колагену. Протеоглікани, які входять до складу препарату, мають ефект заміщення, достовірно підвищуючи однорідність кісткової тканини.

Однак у літературі відсутні посилання щодо застосування біокерамічних композитів, додатково легованих комбінацією іонів срібла та міді. Не розглядалися і морфологічні зміни, що виникають у регенератах кісткової тканини при імплантації подібних матеріалів, у тому числі з сГАГ.

Метою даної роботи стало вивчення впливу вітчизняного синтетичного керамічного біокомпозиту та його модифікації у складі з препаратом «Алфлутоп» на процеси репаративного остеогенезу *in vivo*. Для порівняння було обрано широко розповсюджений остеопластичний матеріал «Bio-Oss» (Geistlich Biomaterials) швейцарського виробництва [19].

Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 72 білих щурах-самцях лінії Вістар віком 12 міс., середня жива маса (330 ± 15) г, яких було поділено на 5 груп:



1-ша група — норма (інтактні щури), 8 голів;
2-га — з експериментальним дефектом нижньощелепної кістки, без лікування, 16 щурів;

3-тя група — з дефектом кістки, який заповнили 25 мг остеопластичної суспензії (400 мг матеріалу "Bio-Oss" і 0,5 мл 0,9 % NaCl), 16 щурів;

4-та група — з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії БКС (400 мг БКС і 0,5 мл препарату «Алфлутоп»), 16 щурів;

5-та група — з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії БКС, легованого іонами срібла та міді (400 мг БКС_{лег} і 0,5 мл препарату «Алфлутоп»), 16 тварин.

Дефект кісткової тканини створювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) після оголення операційного поля і його обробки 3 % розчином йоду. Розріз завдовжки 1,5–2,5 см через шкіру, підшкірну клітковину, фасції робили на відстані 0,5 см від краю нижньої щелепи. Тіло і кутовий відросток нижньої щелепи звільняли від окістя. За допомогою диспенсера в найбільш товстому місці нижньої щелепи приблизно в зоні переходу альвеолярної частини в тіло кістки створювали дефект круглим і зворотноконусним бором діаметром 4 мм, промиваючи струменем охолоджувальної рідини. Після цього відтворений дефект просушували сухим тампоном. Щурам 3-ї групи у дефект кістки за допомогою штопфера вносили суспензію "Bio-Oss", щурам 4-ї групи — суспензію БКС нелегованого з препаратом «Алфлутоп» (композиція № 1), а щурам 5-ї групи — БКС, легований іонами срібла та міді з тим же препаратом (композиція № 2). Композиції готували *ex tempore* у стерильному хірургічному тигелі.

Після введення препаратів клапоть окістя повертали на місце, а на шкіру накладали шви шовним матеріалом Вікріл.

Утримання тварин і маніпуляції на них виконували відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.) та з урахуванням правил Європейської конвенції захисту хребтних тварин, що використовуються з експериментальною та іншими науковими цілями (European Convention, Страсбург, 1986).

Евтаназію 8 щурів 2–5-ї груп здійснювали на 10-й день досліду (тіопенталовий наркоз 20 мг/кг). Решту 8 щурів з кожної групи піддавали евтаназії на 30-й день шляхом тотального кровопускання.

Для вивчення гістологічної будови регенерату у тварин висікали ділянки кісткової тканини альвеолярних відростків, що відповідали розмірам експериментального дефекту, з суміжними тканинами і, в деяких випадках, із зубом фіксували у розчині нейтрального формаліну. Після декальцинації розчином соляної кислоти за Ебнером, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності та поміщали у парафін. Отримані депарафіновані та зневоднені гістологічні зрізи завтовшки 10–12 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином [20].

Мікроскопічне дослідження отриманих гістологічних препаратів проводили з використанням мікроскопа Jenamed 2, а фотореєстрацію зображень здійснювали за допомогою цифрової камери Canon 5D.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами мікроскопічного дослідження у гістопрепаратах від інтактної групи щурів визначається кісткова тканина альвеолярних відростків звичайної будови, без особливостей.

У другій групі тварин за 10 діб після формування дефекту виявляються фрагменти кісткової тканини у стані фрагментації від механічного впливу. Окремі фрагменти кісткової тканини оточені фрагментами щільної волокнистої сполучної тканини. Трапляються також невеликі фрагменти кісткової тканини, що піддаються некротичним змінам. Визначаються фокальні крововиливи у сполучнотканинній утворення. Частина кісткових пластинок піддається частковій резорбції. При цьому відмічаються збільшення їх базofilії та морфологічні ознаки дегенерації остеоцитів. У результаті деструктивних процесів у кістковій тканині з'являються численні пустоти (рис. 1).

Через місяць після втручання у гістопрепаратах цієї ж групи тварин виявилось, що фрагменти кісткових пластинок, які збереглися, деформовані, піддаються фокальній декальцинації та оточуються некротично зміненою волокнистою тканиною. Визначається також скупчення дрібнодисперсного базофільного матеріалу, гемолізованої крові та згустків фібрину (рис. 2). Ознаки початку регенерації кісткової тканини або заміщення дефекту фіброзною тканиною відсутні.

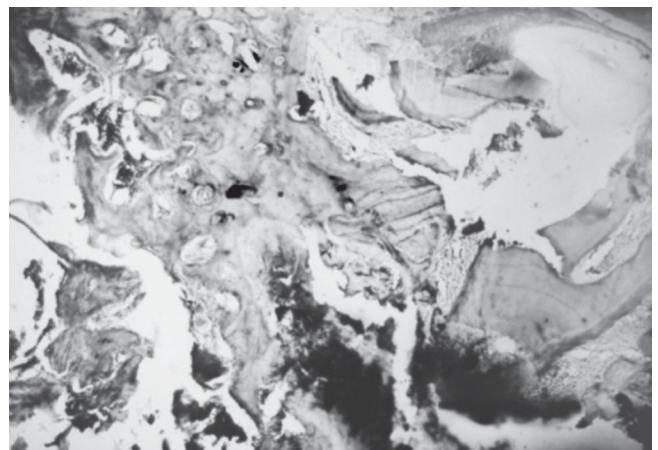


Рис. 1. Гістологічна картина на 10-й день після формування дефекту. Деструкція кісткової тканини альвеолярного відростка. Видимі окремо розташовані фрагменти кісткової тканини, ділянки базофільної та гомогенної кісткових пластинок. Відмічається зникнення остеоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. × 40



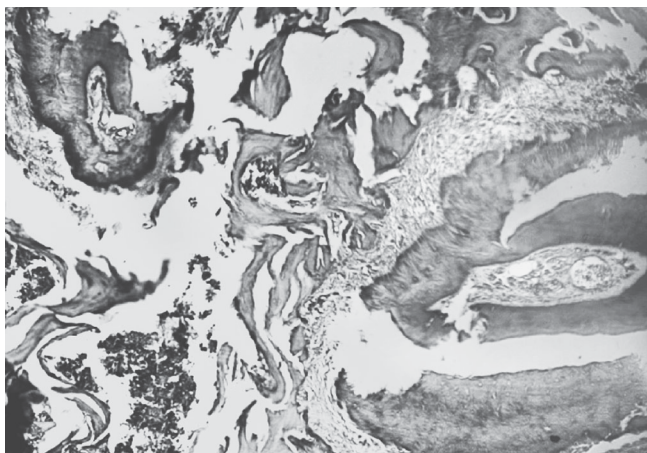


Рис. 2. Гістологічна картина на 30-й день після формування дефекту. Лізис кісткових пластинок, оточених волокнистою тканиною, що просякнута кров'ю. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 40$

Таким чином, за місяць після формування експериментального дефекту практично відсутні ознаки початку репаративних процесів і формування кісткової тканини.

У групі щурів із заміщенням дефекту кістки остеопластичним матеріалом "Bio-Oss" через 10 діб після оперативного втручання структурні зміни в ділянці кісткового дефекту відрізнялися від вищеописаних і були характерними для патоморфологічних змін при травмі без використання пластичних матеріалів. У гістологічних препаратах відмічалася деструкція та розсмоктування кісткових пластинок. При цьому менш вираженою була резорбція фрагментів кісткової тканини, відсутні ознаки формування сполучнотканинних утворень (рис. 3).



Рис. 3. Гістологічна картина на 10-й день після формування дефекту та імплантації "Bio-Oss". Ділянки фокальної деструкції кісткової тканини з порушенням її архітекtonіки, нерівномірним розподілом і дегенерацією остеоцитів. Визначається скупчення базофільної речовини у вигляді смужки, що являє собою кальцифікацію ушкоджених ділянок. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 70$

Через місяць у цій групі тварин спостерігалися ознаки репарації, що полягали у формуванні навколо кісткових фрагментів, які збереглися, щільної неоформленої сполучної тканини з чималою кількістю різного ступеня зрілості кровоносних судин. Сполучнотканинні утворення щільно прилягали до кістки (рис. 4). На межі зі сполучною тканиною та фрагментами незрілої кісткової тканини, яка формується, розташовуються активні остеобласти. Невеликі, різної форми та розміру осередки остеогенезу виявляються в безпосередній близькості від збережених кісткових пластинок, оточених сполучною васкуляризованою тканиною.

У гістопрепаратах щурів 4-ї групи через 10 діб після пластики дефекту структурні зміни кісткових і м'якотканинних утворень аналогічні змінам, що виявлені у тварин попередньої групи у ці ж терміни спостережень. Відмічається лише незначна резорбція продуктів розпаду кісткової та утворення багатоклітинної сполучної тканини, що нагадує грануляційну з наявністю гігантських клітин. Явищ репарації кісткової тканини не виявляється (рис. 5).

Через місяць після заміщення дефекту з використанням остеотропної композиції № 1 у всіх щурів виявлялися ознаки репарації, що полягали в ущемленні сполучної тканини та формуванні біля неї незрілих кісткових балок, орієнтованих у різні напрямки й оточених великими слабобазофільними клітинами (рис. 6). При цьому спостерігається васкуляризація як сполучної, так і кісткової тканини, що формується. Кількість остеоцитів збільшується та відмічається нагромадження значної кількості міжклітинної речовини.

За 10 діб після пластики експериментального дефекту кістки композицією № 2 (5-та гру-

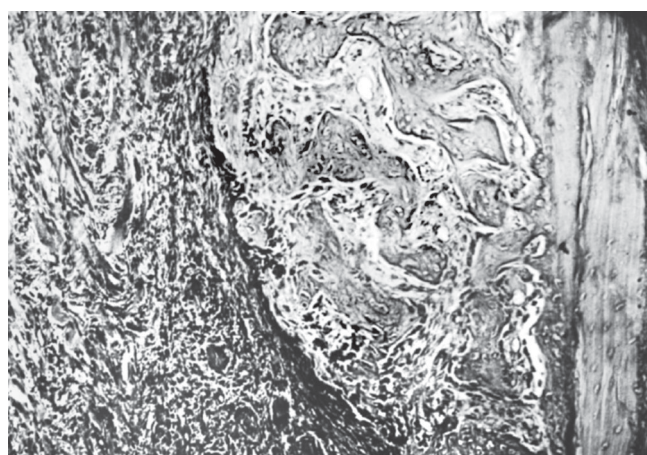


Рис. 4. Гістологічна картина на 30-й день після формування дефекту та імплантації "Bio-Oss". Ознаки активного формування кісткової тканини на межі з багатоклітинною волокнистою тканиною. Новосформована тканина містить значну кількість нерівномірно розподілених остеоцитів, оточених слабо базофільною міжклітинною речовиною. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 70$

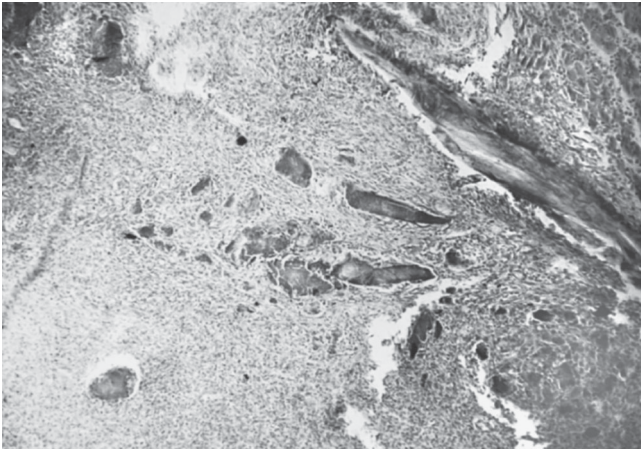


Рис. 5. Гістологічна картина на 10-й день після формування дефекту та внесення композиції № 1. Лізис кісткових пластинок, оточених багатоклітинною грануляційною тканиною, що містить гігантські клітини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 40$

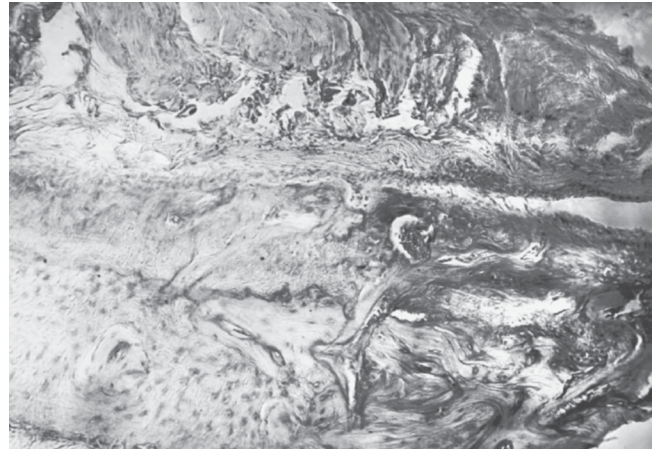


Рис. 6. Гістологічна картина на 30-й день після формування дефекту та внесення композиції № 1. Визначається фрагмент добре васкуляризованої недиференційованої кісткової тканини, що містить велику кількість остеобластів. Міжклітинна речовина слабо базofilна. До кісткової пластинки прилягає щільна волокниста тканина. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 70$

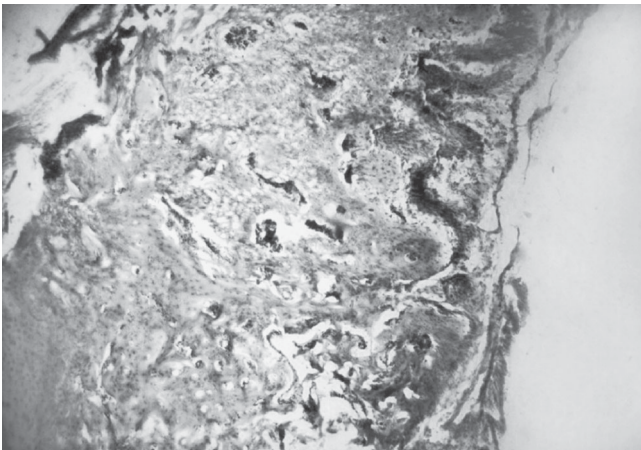


Рис. 7. Гістологічна картина на 10-й день після формування дефекту та внесення композиції № 2. Гомогенізація кісткової тканини, що супроводжується зникненням остеоцитів і фокальними змінами тинкторіальних властивостей. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 40$

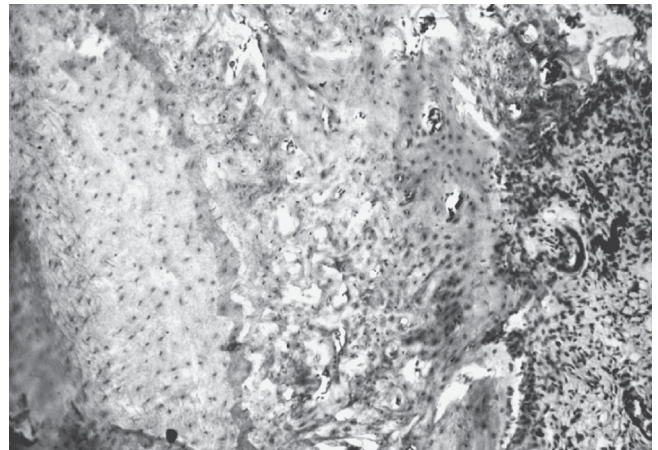


Рис. 8. Гістологічна картина на 30-й день після формування дефекту та внесення композиції № 2. Визначається сформована добре васкуляризована кісткова тканина. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 70$

па) спостерігається фрагментація та фокальний некроз кісткових пластинок. Кісткова тканина гомогенізується, суттєво зменшуючи кількість остеобластів, а місцями вони взагалі відсутні. Оточені кісткові пластинки просякнуті кров'ю та багатоклітинною волокнистою тканиною, до складу якої, крім фібробластів, входять лімфоїдні елементи (рис. 7).

Проте через місяць у гістологічних препаратах цієї ж групи тварин уже спостерігається формування ділянок добре васкуляризованої кісткової тканини, що розташовується поблизу фрагментів деструктивно зміненої кістки (рис. 8). Ступінь диференціювання новоформованої тканини в різних місцях різний. Визначаються ділянки достатньо добре сформованої кісткової тканини, що чергуються з ділянками

волокнистої, слабо васкуляризованої тканини, яка нагадує хрящову (рис. 9). У таких ділянках остеоцити розподілені рівномірно й оточені значною кількістю міжклітинної речовини.

Проведене дослідження вказує на те, що характер патоморфологічних змін після формування дефекту з використанням або без використання матеріалів на 10-й день практично не відрізняється. Зводяться вони до різного ступеня деструкції кісткових пластинок з їх подальшим лізисом, скупченням базофільної речовини, інфільтрацією лімфоїдними елементами сполучнотканинних структур.

Проте через місяць після пластики дефектів характер патологічних змін відрізняється від контрольної групи щурів, яким не вводили остеопластичні матеріали, що досліджувались, і



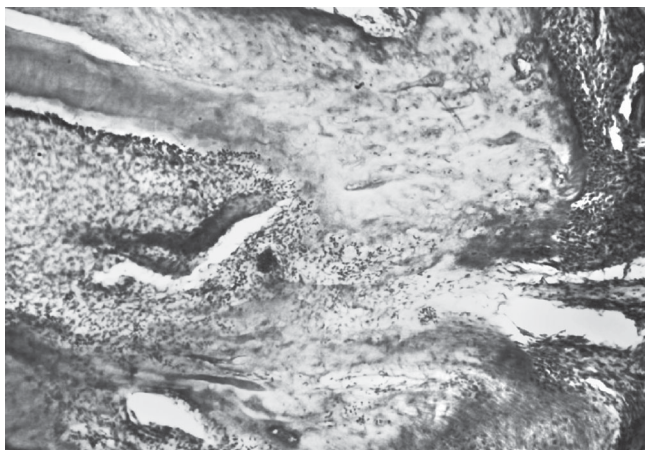


Рис. 9. Гістологічна картина на 30-й день після формування дефекту та внесення композиції № 2. Визначаються знову сформовані ділянки васкуляризованої кісткової тканини, оточені сполучною тканиною. Забарвлення гематоксином та еозином. $\times 70$

груп щурів після введення матеріалу "Bio-Oss", остеотропних композицій № 1 та № 2.

Якщо у першому випадку процеси деструкції кісткових пластинок продовжувалися та були слабо виражені явища регенерації елементів кістки або їх заміщення щільною волокнистою тканиною, то при використанні остеопластичних матеріалів процеси замісної репарації більш виражені. При цьому ознаки запальної реакції були практично відсутні, виявлялася репарація частини кісткових пластинок або заміщення ділянок деструкції щільною сполучною тканиною. Необхідно відмітити, що будь-яких суттєвих якісних і кількісних відмінностей при використанні дорожчого ксеногенного матеріалу "Bio-Oss" й остеотропних композицій на основі біокераміки не виявлено.

Таким чином, отримані нами дані дають певні підстави для рекомендації щодо використання у медичній практиці вітчизняного остеопластичного біокерамічного композиту, дію якого підсилено препаратом «Алфлутоп». Кераміка, насичена іонами срібла та міді в межах вказаної концентрації, не гальмуючи репарацію кістки, може застосовуватись у клінічних ситуаціях, за яких необхідний і антимікробний вплив.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects* / B. Kuru, S. Yilmaz, K. Argin, U. Noyan // Clin. Oral Investig. – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 227–234.
2. *Clinical evaluation of guided tissue regeneration combined with autogenous bone or autogenous bone mixed with bioactive glass in intrabony defects* / S. Y. Vikender, C. N. Sathish, K. S. Rajinder [et al.] // Journal of Oral Science. – 2011. – Vol. 53, N 4. – P. 481–488.
3. *Павленко О. В. Морфологічні основи вибору кістковопластичних матеріалів у пародонтології* / О. В. Павленко, Е. О. Дмитрієва // Морфологія. – 2011. – Т. V, № 1. – С. 5–12.
4. *Dorozhkin S. V. Nanodimensional and nanocrystalline apatites and other calcium orthophosphates in biomedical*

engineering, biology and medicine / S. V. Dorozhkin // Materials. – 2009. – N 2. – P. 1975–2045.

5. *Shepherd J. H. Substituted hydroxyapatites for bone repair* / J. H. Shepherd, D. V. Shepherd, S. M. Best // J. Mater. Sci. : Mater. Med. – 2012. – Vol. 23, N 10. – P. 2335–2347.

6. *Клеточные технологии в пародонтологии* / А. И. Грудянов, В. Л. Зорин, А. И. Зорина, И. И. Степанова // Стоматология. – 2009. – № 1. – С. 71–73.

7. *Петренко А. Ю. Стволовые клетки. Свойства и перспективы клинического применения : монография* / А. Ю. Петренко, Ю. А. Хунов, Э. Н. Иванов. – Луганск : ООО «Пресс-экспресс», 2011. – 368 с.

8. *Biocompatibility and antibacterial effect of silver doped 3D-glass-ceramic scaffolds for bone grafting* / C. Balagna, C. Vitale-Brovarone, M. Miola [et al.] // J. Biomater. Appl. – 2011. – Vol. 25, N 6. – P. 595–617.

9. *Ag-doped 45S5 Bioglass-based bone scaffolds by molten salt ion exchange: processing and characterization* / P. J. Newby, R. El-Gendy, J. Kirkham [et al.] // J. Mater. Sci. : Mater. Med. – 2011. – Vol. 22, N 3. – P. 557–569.

10. *Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity* / W. Chengtie, Z. Yinghong, X. Mengchi [et al.] // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34, N 2. – P. 422–433.

11. *Пути восстановления морфофункциональных свойств костной ткани с использованием новых композитных материалов* / А. И. Шайхалиев, Г. П. Тер-Асатуров, А. Д. Родионов [и др.] // Клинический журнал. Вестник медицинского стоматологического института. – 2012. – № 1 (20). – С. 56–62.

12. *Кострюков Д. А. Сравнительное клиническое исследование эффективности использования биокомпозиционных материалов в комплексном лечении заболеваний пародонта* / Д. А. Кострюков, Ф. М. Махова // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 25–27.

13. *Мудрая В. Н. Применение костнопластических материалов в современной стоматологии* / В. Н. Мудрая, И. Г. Степаненко, А. С. Шаповалов // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 52–57.

14. *Потемкина Н. М. Применение «Хондролопа» в комплексном лечении заболеваний тканей пародонта* / Н. М. Потемкина, Л. П. Собачкина, Е. В. Тимошкіна // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2006. – № 1. – С. 62. (Актуальные вопросы пародонтологии : науч.-практ. конф. Хабаровск, 28 октября 2005 г. : тез. докл.)

15. *Опыт использования остеопластического материала «Остеопласт-К» при хирургических вмешательствах на пародонте* / Л. А. Дмитриева, З. Э. Ревазова, Т. А. Катиева [и др.] // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 53–55.

16. *Морфологические исследования биосовместимости материалов для замещения костных дефектов челюстных костей на основе костного коллагена, насыщенного сульфатированными глюкозаминогликанами* / Д. Н. Володина, А. М. Панин, Е. В. Ларионов [и др.] // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 9–12.

17. *Біоактивний керамічний композит для відновлення кісткової тканини «Синтекість»* / ТУ У 33. 1-31280163-001:2005. Виробник: ТОВ «Промтехрезерв» (м. Київ) : свідоцтво про державну реєстрацію № 3653/2005.

18. *Паламарчук С. І. Остеостимулююча композиція для регенерації альвеолярної кістки в експерименті* / С. І. Паламарчук, А. В. Борисенко // Вісник стоматології. – 2012. – № 2 (79). – С. 10–15.

19. *Грудянов А. И. Применение препаратов фирмы «Geistlich» (Bio-Oss, Bio-Gide)* / А. И. Грудянов, Л. И. Ерохин, С. Ф. Бякова // Новое в стоматологии. – 2001. – № 8. – С. 72–77.



20. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Петрова. – М. : Медицина, 1996. – 456 с.

REFERENCES

1. Kuru B., Yilmaz S., Argin K., Noyan U. Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin. Oral Investig.* 2006; 10 (3): 227-234.
2. Vikender S.Y., Satish C.N., Rajinder K.S. [et al.]. Clinical evaluation of guided tissue regeneration combined with autogenous bone or autogenous bone mixed with bioactive glass in intrabony defects. *J. of Oral Sci.* 2011; 53 (4): 481-488.
3. Pavlenko O.V., Dmitriyeva E.O. Morphological basis in choice of osteoplastic materials in periodontology. *Morphologia.* 2011; 5 (1): 5-12.
4. Dorozhkin S.V. Nanodimensional and nanocrystalline apatites and other calcium orthophosphates in biomedical engineering, biology and medicine. *Materials* 2009; 2: 1975-2045.
5. Shepherd J.H., Shepherd D.V., Best S.M. Substituted hydroxyapatites for bone repair. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2012; 23 (10): 2335-2347.
6. Grudyanov A.I., Zorin V.L., Zorina A.I., Stepanova I.I. Cell technologies in periodontology. *Stomatology* 2009; 1: 71-73.
7. Petrenko A.Yu., Khunov Yu.A., Ivanov E.N. Stem Cells. Properties and prospects of clinical application: monograph. Lugansk: Press-express; 2011. 368 p.
8. Balagna C., Vitale-Brovarone C., Miola M. et al. Biocompatibility and antibacterial effect of silver doped 3D-glass-ceramic scaffolds for bone grafting. *J. Biomater. Appl.* 2011; 25 (6): 595-617.
9. Newby P.J., El-Gendy R., Kirkham J. et al. Ag-doped 45S5 Bioglass-based bone scaffolds by molten salt ion exchange: processing and characterization. *J. Mater. Sci. : Mater. Med.* 2011; 22 (3): 557-569.
10. Chengtie W., Yinghong Z., Mengchi X. et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteo-

stimulation and antibacterial activity. *Biomaterials.* 2013; 34 (2): 422-433.

11. Shaykhaliev A.I., Ter-Asaturov G.P., Rodionov A.D. et al. The ways of restoration of morphofunctional characteristics of osseous tissue with new composite materials. *Klinicheskiy jurnal. Vestnik med. stomat. in-ta.* 2012; 1 (20): 56-62.
12. Kostryukov D.A., Makhova F.M. The comparative clinical study of the effectiveness of the application of bio-compositional materials at the complex treatment of periodontal diseases. *Ros. stomat. jum.* 2007; 6: 25-27.
13. Mudraya V.N., Stepanenko I.G., Shapovalov A.S. The use of osteoplastic materials in modern dentistry. *Ukr. jum. klin. ta labor. meditsuny.* 2010; 5 (1): 52-57.
14. Potemkina N.M., Sobachkina L.P., Timoshkina Ye.V. The application of "Chondrolap" at the complex treatment of periodontal tissues diseases. *Zdravookhr. Dal. Vost.* 2006; 1: 62.
15. Dmitrieva L.A., Revazova Z.E., Katieva T.A. et al. The experience of the use of osteoplastic material "Osteoplast-K" at surgical invasions to periodontium. *Stomatologiya.* 2007; 86 (6): 53-55.
16. Volodina D.N., Panin A.M., Larionov E.V. et al. The morphological studies of biocompatibility of materials for the replacement of osseous defects of maxillary bones on the basis of osseous collagen, saturated with sulphated glycosamineglycans. *Stomatologiya.* 2008; 87 (3): 9-12.
17. The bioactive ceramic composite for the restoration of osseous tissue "Synthebone". TU U 33. 1-31280163-001:2005.
18. Palamarchuk S.I., Borisenko A.V. The osteostimulating composition for the regeneration of alveolar bone at the experiment. *Visnyk stomatologii.* 2012; 2 (79): 10-15.
19. Grudyanov A.I., Erokhin L.I., Byakova S.F. The use of the preparations of the company "Geistlich" (Bio-Oss, Bio-Gide). *Novoye v stomatologii.* 2001; 8: 72-77.
20. Sarkisov D.S., Petrov Yu.L. editors: Microscopic technique. Moscow, Medicine, 1996. 456 p.

Надійшла 14.03.2014

УДК 579.861.2:612.017:616-002.3-092.9

М. М. Мішина

ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ КЛІТИННОГО Й ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ, НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АКТИВНОСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ, СПРИЧИНЕНОМУ *S. AUREUS*

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 579.861.2:612.017:616-002.3-092.9

М. М. Мишина

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ КЛЕТЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И АКТИВНОСТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ, ВЫЗВАННОМ *S. AUREUS*

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель исследования — оценка иммунного статуса при экспериментальном гнойно-воспалительном процессе, вызванном *S. Aureus*, путем изучения состояния клеточного и гумо-



рального імунітета, неспецифічної резистентності та активності провоспалительних цитокінів.

В результаті проведеного дослідження виявлені зміни параметрів клітинного імунітета у інфікованих тварин: в системі клітинного імунітета порушення характеризувалися зниженням кількості CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ та активацією параметрів апоптозу лімфоцитів з продукцією провоспалительних цитокінів. На основі проведеного дослідження встановлено порушення імунного статусу з угнетенням загальної популяції лімфоцитів та Т-хелперів, В-лімфоцитів та неспецифічної резистентності організму.

Ключові слова: імунний статус, цитокіни, фагоцитоз, гнійно-воспалительний процес, *S. aureus*.

UDC 579.861.2:612.017:616-002.3-092.9

M. M. Mishina

DETECTION OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY, NONSPECIFIC RESISTANCE AND ACTIVITY OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PYOINFLAMMATORY PROCESS CAUSED BY *S. AUREUS*

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. Current research allows to consider pyoinflammatory processes as dynamical ones triggered by bacterial antigens with disturbance in regulation of systemic inflammatory response and with uncontrolled release of endogenous inflammatory mediators. The value of humoral and cellular immunity factors, role of cytokines in the pathogenesis of pyoinflammatory processes caused by *S. aureus*, has not been well studied yet.

Thus, **the aim of research** is estimation of immune state in experimental pyoinflammatory process, caused by *S. aureus* by examining indexes of cellular and humoral immunity, nonspecific resistance and activity of proinflammatory cytokines.

Materials and methods. Experimental model of pyoinflammatory process was conducted on mice, male of inbred lines C57 Blak. Septic and toxicological model of peritonitis was used in adaptation for *S. aureus* and under the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental research or other scientific purposes. Immune cells were differentiated using monoclonal antibodies of firm Serotec, cytokines and IgG levels were detected by ELISA. Digital data were processed by methods of variation statistics.

Results and discussion. Immunological studies in experimental pyoinflammatory process revealed changes of cellular immunity in infected animals compared to intact control group. Pyoinflammatory process led to disturbances at all levels of the immune system including cellular and humoral responses and phagocytosis. Thus, in system of cellular immunity changes were characterized by lymphocytopenia with reducing in number of general T-lymphocytes (CD3⁺), T-lymphocytes helpers (CD4⁺), CD25⁺ and an increase of T-lymphocytes suppressors (CD8⁺) and CD16⁺, and low rates of immunoregulatory index. This low level of CD3⁺, almost two-fold decrease in CD4⁺ T-lymphocytes with increasing content of CD8⁺ and decreasing of CD4⁺/CD8⁺ index are associated with secondary immunodeficiency. At the same time, the secretion of CD16⁺ lymphocyte subpopulation increases. In addition, the activation of lymphocytes apoptosis parameters was revealed. Production of proinflammatory cytokines greatly exceeded the normal values, so the level of IL-1β was increased an average of 10.4 times, IL-6 at 17.4 times, TNF-α at 17.8 times compared to intact animals (p <0,001). Studies have shown that depression of phagocytosis, especially the reduction of lymphocytes phagocytic activity, phagocytic number and phagocytic index clearly seen in the experimental pyoinflammatory process, caused by *S. aureus*.

Conclusions. Based on the research disturbance in immune state with inhibition of lymphocytes general population (CD3⁺) and T-helpers (CD4⁺), B-lymphocytes (CD19⁺, CD22⁺) and non-specific resistance of the organism together with the activation of cytokines levels and increase in subpopulation of cells — activators of apoptosis (CD95⁺) was found.

Key words: immune state, cytokines, phagocytosis, pyoinflammatory process, *S. aureus*.

Вступ

Сучасні дослідження дозволяють розглядати гнійно-запальні процеси (ГЗП) як динамічні, що ініціюються бактеріальними антигенами, з порушенням регуляції системної запальної реакції та з неконтрольованим викидом ендогенних медіаторів запалення. До речі, порушення імунної відповіді внаслідок ГЗП має вторинний характер [5]. Відомо, що центральну роль в елімінації збудників відіграє Т-клітинна ланка імунітету, а основними молеку-

лами, що координують дію імунних клітин, є цитокіни, які й визначають ефективність імунної відповіді та перебіг запального процесу в організмі. Захисна роль прозапальних цитокінів проявляється тоді, коли ці медіатори працюють локально, у вогнищі запалення, однак їх системна продукція не означає високої ефективності протиінфекційного імунітету. Всупереч цьому, надлишкова та генералізована продукція прозапальних цитокінів призводить до розвитку бактеріально-токсичного шоку й органних

дисфункцій, що стає причиною летального кінця на ранніх етапах ГЗП [1; 2]. Значення чинників гуморального та клітинного імунітету, роль цитокінів у патогенезі ГЗП, спричиненому *S. aureus*, ще недостатньо вивчені.

Метою дослідження є оцінка імунного статусу при експериментальному ГЗП, спричиненому *S. aureus*, шляхом вивчення стану клітинного й гуморального імунітету, неспецифічної резистентності й активності прозапальних цитокінів.



Матеріали та методи дослідження

Моделювання ГЗП проводили на мишах-самцях інбредної лінії C57Blak масою 20–22 г, які перебували в умовах стандартного лабораторного утримання і раціону харчування, з відтворенням генералізованої інфекції, адаптованої для клінічного штаму *S. aureus* ATCC 25923 (F-49). Дослідні тварини були заражені внутрішньочеревно й виведені з експерименту на 5-ту добу шляхом миттєвої дислокації [7]. Усі больові процедури виконані згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних досліджень або в інших наукових цілях [8]. Імунні клітини були визначені за допомогою моноклональних антитіл фірми Serotec, рівні цитокінів та імуноглобулінів — методом імуноферментного аналізу згідно з інструкціями до наборів [3; 4]. Статистична обробка даних проведена за допомогою комп'ютерних програм [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Імунологічні дослідження при експериментальному ГЗП дозволили виявити зміни параметрів клітинного імунітету в інфікованих тварин порівняно з групою інтактного контролю. Гнійно-запальний процес призводив до порушень у всіх ланках імунного захисту: клітинній і гуморальній відповіді, фагоцитозі. Так, у системі клітинного імунітету порушення характеризувалися зниженням кількості CD3⁺, CD4⁺, CD25⁺ і збільшенням рівня CD8⁺ і CD16⁺, а також низькими показниками імунорегуляторного індексу (табл. 1).

Саме низький рівень загальних (CD3⁺) Т-лімфоцитів, майже двократне зменшення хелперних (CD4⁺) зі збільшенням вмісту супресорних (CD8⁺) субпопуляцій і зниженням CD4⁺/CD8⁺ асоціюється із вто-

ринним імунодефіцитом. Водночас утричі зростає секреція субпопуляції лімфоцитів CD16⁺. Поряд із цим виявлена активація параметрів апоптозу лімфоцитів. Запрограмована загибель імунокомпетентних клітин — процес настільки ж важливий і невід'ємний від формування та функціонування імунної системи, як їх проліферація і диференціювання. Надмірний апоптоз імунокомпетентних клітин є основною причиною імуносупресії при ГЗП.

Динаміка кількості В-лімфоцитів та їх субпопуляцій при ГЗП реалізовувалася в межах знижених значень у середньому у 5 разів (табл. 2).

Дослідження імунологічних механізмів розвитку і перебігу низки ГЗП було б не повним без вивчення секреції та функції цитокінів. Дане дослідження показало, що продукція прозапальних цитокінів багаторазово перевищувала нормальні значення. Зокрема, рівень IL-1β був підвищений у середньому в 10,4 разу, IL-6 — в 17,4 разу, TNF-α — в 17,8 разу порівняно з інтактними тваринами (p<0,001). Прозапальні цитокіни відіграють захисну роль, оскільки забезпечують надходження у вогнище інфекції додаткової кількості ефektorних клітин (нейтрофілів, макрофагів), стимулюють їх фагоцитарну, бактерицидну активність й індукують запуск антигенспецифічної відповіді, що в сукупності сприяє елімінації патогену.

Активация цитокінового балансу асоціюється з прогресуванням ГЗП, що призводить до тривалої персистенції *S. aureus* як у циркулюючій крові, так і в перитонеальному ексудаті, сприяючи прогресуванню інфекційного процесу. Основні причини імунодепресивного стану пов'язані з порушенням функціональної активності системи комплементу та кількісними і якісними змінами в фагоцитарній системі (табл. 3).

Таблиця 1
Динаміка показників Т-клітинного імунітету при експериментальному гнійно-запальному процесі, спричиненому *S. aureus*, %, M±m

| Показник | Інтактні | Інфіковані |
|--|------------|-------------|
| Лімфоцити | 31,5±1,9 | 16,2±1,0* |
| CD3 ⁺ | 67,5±2,9 | 28,8±1,0* |
| CD4 ⁺ | 39,10±1,89 | 20,40±1,11* |
| CD8 ⁺ | 28,80±1,75 | 45,2±2,9* |
| CD16 ⁺ | 12,9±1,1 | 39,2±2,1* |
| CD25 ⁺ | 13,4±1,3 | 4,50±0,27* |
| CD4 ⁺ / CD8 ⁺ | 1,36±0,17 | 0,45±0,04* |
| CD95 ⁺ | 5,7±0,84 | 28,9±1,2* |

Примітка. У табл. 1–3: * — p<0,05 порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 2
Характер і динаміка змін показників В-клітинного імунітету при експериментальному гнійно-запальному процесі, спричиненому *S. aureus*, M±m

| Показник | Інтактні | Інфіковані |
|-----------------------|-----------|------------|
| В-лімфоцити, % | 26,7±1,9 | 5,61±0,34* |
| CD19 ⁺ , % | 8,61±0,45 | 1,81±0,09* |
| CD22 ⁺ , % | 18,8±0,7 | 8,26±0,12* |
| IgA, г/л | 3,80±0,56 | 2,82±0,11* |
| IgM, г/л | 1,90±0,12 | 2,16±0,09 |
| IgG, г/л | 13,6±1,1 | 3,30±0,17* |

Таблиця 3
Фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів при експериментальному гнійно-запальному процесі, спричиненому *S. aureus*

| Показник | Інтактні | Інфіковані |
|----------|----------|------------|
| ФАЛ | 73,1±3,1 | 41,3±2,9* |
| ЗФ | 72,2±3,0 | 28,7±1,3* |
| ФЧ | 4,9±0,12 | 1,89±0,13* |
| ФІ | 60,7±2,8 | 31,3±1,9* |

Примітка. ФАЛ — фагоцитарна активність лейкоцитів; ПЗФ — показник завершеного фагоцитозу; ФЧ — фагоцитарне число; ФІ — фагоцитарний індекс.



Фагоцитоз робить істотний внесок в імунологічний захист організму від ГЗП, спричиненого *S. aureus*, а лімфоцити відіграють у ньому провідну роль. Проведені дослідження показали, що депресія фагоцитозу, а саме зниження ФАЛ, ПЗФ і ФЧ, ФІ, чітко простежується при експериментальному ГЗП, спричиненому *S. aureus*. При незбалансованій протизапальній відповіді рекомендується застосування імунокоректорів, які поряд із посиленням неспецифічних механізмів протиінфекційного захисту ефективно стимулюють розвиток специфічної імунної відповіді й активують репаративні процеси в ушкоджених тканинах.

Висновки

На підставі проведеного дослідження встановлено порушення імунного статусу з пригніченням загальної популяції лімфоцитів (CD3⁺) й Т-хелперів (CD4⁺), В-лімфоцитів (CD19⁺, CD22⁺) та неспецифічної резистентності організму з активацією рівнів цитокинів й підвищенням субпопуляції клітин — активаторів апоптозу (CD95⁺).

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою схем комбінованої терапії для нормалізації імунного ста-

тусу при ГЗП, спричиненому *S. aureus*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акимова В. Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях [Электронный ресурс] / В. Н. Акимова, Н. З. Луцив, О. П. Цимбала // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/113-11322>.
2. Бондаренко А. Л. Актуальные вопросы этиопатогенеза и лечения сепсиса / А. Л. Бондаренко // Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профілактики : матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2006. – С. 49–50.
3. Иммунологические методы исследований / под ред. И. Лефковитса, П. Перниса ; пер. с англ. / Швейцария. Базельский ин-т иммунологии. – М. : Мир, 1988. – 527 с.
4. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител / А. В. Филатов, П. С. Багурин, Н. А. Маркова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1990. – № 1. – С. 16–19.
5. Кузнецов А. А. Дискуссионные аспекты проблемы сепсиса / А. А. Кузнецов // Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профілактики : матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2006. – С. 19–22.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
7. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии : практ. руководство / Г. Н. Першин. – М. : Медицина, 1971. – 539 с.
8. European Convention for the protection of vertebrate animals used

for experimental and other scientific purposes // Strasbourg. Council Treaty Series. – 1986. – № 123. – 52 p.

REFERENCES

1. Akimova V.N., Lutsyv N.Z., Tsymbala O.P. Markers of systemic inflammatory response in acute abdominal diseases [Electronic resource]. Modern problems of science and education. 2013; 6. Access mode: <http://www.science-education.ru/113-11322>.
2. Bondarenko A.L. Actual questions of etiopathogenesis and treatment of sepsis Sepsis. Problems of diagnosis, therapy and prevention. Materials of scientific practical conference. Kharkiv, 2006, p. 49-50.
3. Lefkoviys I., Pernys P. (ed.) translation from English. Immunological methods of research. Switzerland. Basel institute of immunology. Moscow: Mir, 1988. 527 p.
4. Filatov A.V., Bagurin P.S., Markova N.A. et al. Study of subpopulation composition of human lymphocytes with help of monoclonal antibodies panels. *Gematologiya i transfuziologiya* 1990; 1: 16-19.
5. Kuznetsov A.A. Discussion aspects of sepsis problems. Sepsis. Problems of diagnosis, therapy and prevention: Materials of scientific practical conference. Kharkiv, 2006. p. 19-22.
6. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistic methods in medical biological studies using Excel. K., MORYON, 2000. 320 p.
7. Pershin G.N. Methods of experimental chemotherapy: practical manual. Moscow. Medicine, 1971, 539 p.
8. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. Council Treaty Series 1986; 123. 52 p.

Надійшла 3.03.2014

УДК 579.842.16:617.017.1:616-002.3-092-092.9

Ю. А. Мозгова

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 17 І 18 У ПАТОГЕНЕЗІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ, СПРИЧИНЕНИХ *K. PNEUMONIAE*

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 579.842.16:617.017.1:616-002.3-092-092.9

Ю. А. Мозговая

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 17 И 18 В ПАТОГЕНЕЗЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ, ВЫЗВАННЫХ *K. PNEUMONIAE*

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Проведенное исследование показало, что в группе инфицированных животных уровень IL-17 и IL-18 значительно превышал показатели у интактных мышей, что свидетельствует об активном воспалительном процессе у экспериментальных животных. Применение амикацина и



его комбинации с ронколейкином снижало уровень обоих цитокинов, а при терапии с глутаксимум их уровень был даже ниже, чем у интактных животных. Однако следует отметить, что применение ронколейкина применение в комплексной терапии не способствует нормализации уровня IL-18, что дает основание рекомендовать применение в комплексной терапии иммуномодулятора глутаксима и подтверждает необходимость использования иммунокорректоров в комплексной терапии гнойно-воспалительных процессов, вызванных *K. pneumoniae*.

Ключевые слова: цитокины, гнойно-воспалительный процесс, *K. pneumoniae*.

UDC 579.842.16:617.017.1:616-002.3-092-092.9

Yu. A. Mozgova

ROLE OF INTERLEUKINS 17 AND 18 IN THE PATHOGENESIS OF PYOINFLAMMATORY PROCESSES CAUSED BY *K. PNEUMONIAE*

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. *K. pneumoniae* is an important pathogen both outside and inside the hospital. The cells of the microorganism and bacteria under stress and damage begin to produce heat shock proteins that signal the defeat of their own cells. In addition, a large number of these proteins is produced by endothelial cells activated by cytokines. Cytokines provide well-coordinated cooperation in functions of immune, endocrine and nervous systems under normal conditions. Pro- and anti-inflammatory cytokines provide full and adequate formation of the inflammatory response in the body. The use of cytokines as pharmacological agents in the treatment of inflammatory diseases is considered to be perspective.

The **aim of research** was to determine the content of interleukins 17 and 18 in serum under experimental pyoinflammatory infection caused by *K. pneumoniae* with further explanation of their their in its pathogenesis.

Materials and methods. Experimental model of pyoinflammatory process adapted to *K. pneumoniae* was provided on mice, male of line C57BL/J6Sto in accordance to European Convention for the Protection of spinal animals used for experimental and other scientific purposes. For treating infected animals were used only amikacin and its combination with roncoleukin or glutaxim. Levels of interleukins were determined using ELISA kits, VECTOR-BEST, Russia. Statistical analysis of the results was provided with program for Exel PC and Biostat.

Results and discussion. Analysis of the results of the study revealed that in the group of infected animals, the level of IL-17 and IL-18 exceed index of intact animals indicating the active inflammation in experimental animals. Under influence of amikacin and amikacin with roncoleukin levels of IL-17 and IL-18 decreased, but amikacin with immunomodulator glutaxim led to lower levels of marked cytokines than in intact animals. It should be noted that the use of roncoleukin in the treatment does not promote normalization of IL-18, that's why a recommend immunomodulator for the treatment is glutaxim. Obtained data have shown that the use of immunomodulators in the treatment of inflammatory processes caused by *K. pneumoniae* is necessary. Prospects for future research is to determine the relationship between intensity of cytokines levels and cellular immunity, which will develop criteria for predicting risk of chronic inflammation caused *K. pneumoniae*.

Key words: cytokines, pyo-inflammatory processes, *K. pneumoniae*.

Вступ

K. pneumoniae є важливим патогеном як поза стаціонару, так і в його умовах. Поява вірулентних капсульних серотипів спостерігається у суспільстві протягом останніх 20 років. Ці серотипи викликають клінічний синдром, що супроводжується формуванням гнійних абсцесів печінки та інших органів, іноді з явищами менінгіту [7].

Відомо, що гострі та хронічні інфекційні хвороби, в тому числі післяопераційні інфекційні ускладнення, сепсис, рецидивні запальні захворювання шкіри, слизових оболонок респіраторного, шлунково-кишкового та сечостатевого трактів і багато інших, тісно пов'язані, а в багатьох випадках зумовлені, у першу чергу, пато-

логією імунної системи. У відповідь на інвазію того чи іншого мікроорганізму виникає запальна відповідь, яку, виходячи з останніх концепцій розвитку септичного процесу, прийнято називати системною запальною відповіддю (СЗВ) [5].

Ключова роль у патогенезі СЗВ відводиться ендотоксину або ліпополісахариду грамнегативних бактерій, який характеризується широким спектром біологічної дії на організм хазяїна. Клітини макроорганізму, а також мікроби при стресі та ушкодженні починають продукувати білки теплового шоку, які сигналізують про ураження власної клітини. Крім цього, у великій кількості вони продукуються ендотеліальними клітинами, активованими цитокинами. Цитокини опосередковано впливають на функціо-

нальну активність і виживання клітин, а також на стимуляцію або інгібування їх росту. Вони забезпечують злагоджену кооперацію у діях імунної, ендокринної та нервової систем за нормальних умов та у відповідь на патологічні впливи, а їх нагромадження в крові багатьма вченими розглядається як СЗВ. Про- та протизапальні цитокини забезпечують розвиток повноцінної і адекватної запальної реакції в організмі, є факторами зміни фаз запального процесу. Дисбаланс цитокинів зумовлює показання до проведення імунотерапії, що відновлює їх рівень. Перспективним є застосування ендогенних біорегуляторів — цитокинів як фармакологічних засобів у комплексній терапії гнійно-запальних захворювань [2; 4].



Мета дослідження — визначення вмісту інтерлейкіну-17 (IL-17) та інтерлейкіну-18 (IL-18) у сироватці крові при експериментальній гнійно-запальній інфекції, викликаній *K. Pneumoniae*, з подальшим обґрунтуванням їх участі в її патогенезі.

Матеріали та методи дослідження

Для відтворення гнійно-запальної інфекції використовували експериментальну модель [3], адаптовану для *K. pneumoniae*, на мишах-самцях лінії C57BL/J6Sto. Робота з тваринами проводилася відповідно до Європейської конвенції з захисту хребетних тварин при їх використанні в експериментальних і інших наукових дослідженнях [6]. Розподіл лабораторних тварин був проведений таким чином: група негативного контролю (К-) — інтактні миші; група позитивного контролю (К+) — інфіковані; група 1 — інфіковані миші, які отримували терапію амікацином (Ам); група 2 — інфіковані миші, що отримували Ам у комбінації з ронколейкіном (Ам+РІ), група 3 — інфіковані миші, що отримували Ам у комбінації з глутаксимом (Ам+Гл). Рівні інтерлейкінів визначали у сироватці крові твердофазовим імуноферментним аналізом за допомогою наборів Інтерлейкін-17-ІФА-БЕСТ та Інтерлейкін-18-ІФА-БЕСТ (ВЕКТОР-БЕСТ, Росія). З метою статистичної обробки результатів використовували програму Excel для персонального комп'ютера й Biostat із визначенням середньої, стандартного відхилення, критерію Стюдента [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів проведеного дослідження дозволив виявити, що у групі інфікованих тварин рівень IL-17 у 58 разів перевищував показник інтактних тварин — $(83,3 \pm 0,9)$ і $(1,43 \pm 0,20)$ пкг/мл відповідно,

що свідчить про активний запальний процес у експериментальних тварин (рис. 1). У результаті застосування протимікробної терапії, а саме Ам, рівень IL-17 знизився у 29,8 разу — $(2,79 \pm 0,3)$ пкг/мл; при застосуванні комплексної терапії — Ам з цитокінокоректором РІ — рівень IL-17 знизився у 50,2 разу $(1,66 \pm 0,20)$ пкг/мл. При застосуванні терапії з імуномодулятором Гл рівень IL-17 виявився навіть нижчим, ніж у інтактних тварин, і становив $(0,69 \pm 0,08)$ пкг/мл, що дає підставу стверджувати про відновлення клітинної ланки імунітету й нейтрофільного фагоцитозу, маркером якого є IL-17.

Аналогічні дані були отримані при визначенні рівня IL-18, який є одним із провідних протизапальних цитокінів: у групі інфікованих тварин вміст

IL-18 у 17,9 разу перевищував показник у інтактних тварин — $(92,6 \pm 0,7)$ та $(5,18 \pm 0,4)$ пкг/мл відповідно. Внаслідок проведеного лікування рівень IL-18 знизився при монотерапії Ам у 14,3 разу — $(6,47 \pm 0,50)$ пкг/мл, при застосуванні Ам з цитокінокоректором РІ — у 9,3 разу — $(10,0 \pm 0,1)$ пкг/мл, а при застосуванні терапії з імуномодулятором Гл рівень IL-18 був нижчим, ніж у інтактних тварин, і становив $(2,9 \pm 0,3)$ пкг/мл (рис. 2). Однак слід зазначити, що застосування РІ у комплексній терапії не сприяє нормалізації рівня IL-18, тому є підстави рекомендувати використовувати у комплексній терапії імуномодулятор Гл.

Здобуті дані свідчать про значне підвищення рівнів прозапального IL-17 та протизапального IL-18 цитокінів у гру-

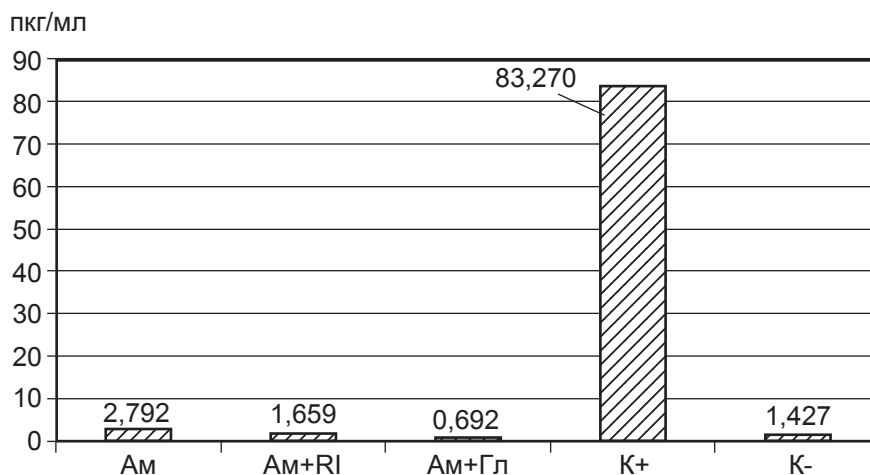


Рис. 1. Рівні IL-17 у сироватці крові експериментальних тварин

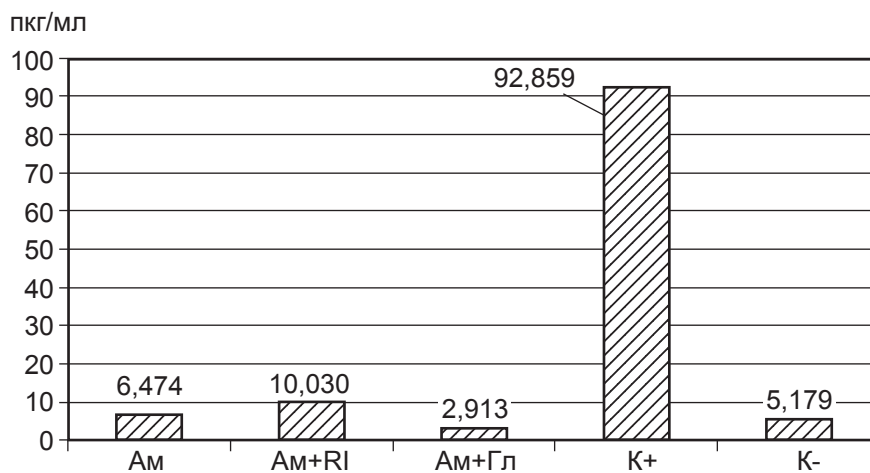


Рис. 2. Рівні IL-18 у сироватці крові експериментальних тварин

пі інфікованих тварин порівняно з інтактними ($p < 0,001$). Необхідно відмітити виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IL-17 й IL-18 у інфікованих тварин.

Підвищений вміст IL-17 та IL-18 у крові інфікованих тварин має важливе значення у підтримці запалення й стимулює хемотаксис нейтрофілів у вогнище запалення, збільшує тропність останніх до ендотеліоцитів за рахунок індукції молекул адгезії як на поверхні ендотеліальних клітин, так і на нейтрофілах, причому надмірне утворення цих цитокінів може сприяти розвитку токсичного септичного шоку, що може призвести до поліорганної недостатності при тяжкому перебігу захворювання. У зв'язку з вищевикладеним застосування імунокоректорів у комплексній терапії гнійно-запальних процесів, спричинених *K. pneumoniae*, є необхідним.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні інтенсивності взаємозв'язку рівнів цитокінів з клітинним імунітетом, що дозволить розробити критерії прогнозування розвитку хронізації запального процесу, спричиненого *K. pneumoniae*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
2. Межирова Н. М. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа [Электронный ресурс] / Н. М. Межирова, В. В. Данилова, С. С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1/2 (32/33). – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/issue-16239/>
3. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии : практ. руководство / Г. Н. Першин. – М. : Медицина, 1971. – 539 с.
4. Цитокиноterapia в клинической практике [Электронный ресурс] / А. В. Леднева, С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/100-5267>
5. Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов / В. С. Ширинский, Н. М. Старостина, Ю. А. Сенникова, О. А. Малышева // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 62–70.
6. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg. Council Treatu Series, 1987. – N 123. – 52 p.
7. Keynan Y. The changing face of Klebsiella pneumoniae infections in the community / Y. Keynan, E. Rubinstein // International Journal Of Antimicrobi-

al Agents. – 2007. – Vol. 30, N 5. – P. 385–389.

REFERENCES

1. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistic methods in medical biological studies using Excel. K. : MORYON, 2000, 320 p.
2. Mezhirova N.M., Danilova V.V., Ovcharenko S.S. Pathophysiological and diagnostic aspects of systemic inflammatory response syndrome [Electronic resource]. *Medical emergency conditions* 2011; 1/2 (32/33). Access mode: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-16239/>
3. Pershin G.N. Methods of experimental chemotherapy: practical manual. Moscow: Medicine, 1971. 539 p.
4. Ledneva A.V., Styazhkina S.N., Chernenkova M.L. et al. Cytokinotherapy in clinical practice [Electronic resource]. *Modern problems of science and education* 2011; 6. Access mode: <http://www.science-education.ru/100-5267>.
5. Shirinsky V.S., Starostina N.M., Sennikova Yu.A., Malysheva O.A. Problems of diagnosis and classification of secondary immunodeficiencies. *Allergology and immunology* 2000; 1 (1): 62-70 .
6. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Strasbourg. Council Treatu Series* 1987; 123. – 52 p.
7. Keynan Y., Rubinstein E. The changing face of Klebsiella pneumoniae infections in the community. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 30 (5): 385-389.

Надійшла 3.03.2014

УДК 612-092.9:612.014.482.4:577.152.193:547.441:615.244

Л. О. Терещенко, О. О. Мардашко

СТАН ГЛУТАТИОНОВОЇ РЕДОКС-СИСТЕМИ В ТИМУСІ ТА СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ДІЇ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО γ -ОПРОМІНЕННЯ У НИЗЬКИХ ДОЗАХ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612-092.9:612.014.482.4:577.152.193:547.441:615.244

Л. А. Терещенко, А. А. Мардашко

СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ РЕДОКС-СИСТЕМЫ В ТИМУСЕ И СЕЛЕЗЕНКЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ В НИЗКИХ ДОЗАХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе представлены результаты изучения влияния хронического γ -облучения в суммарной дозе 1 Гр на процессы функционирования глутатионовой редокс-системы в тимусе и селезенке крыс линии Вистар. Исследована эффективность лекарственного препарата «Гептрал» для



коррекції порушень окислювального гомеостазу. Аналіз отриманих даних показав, що хронічне γ -облучення призводить до угнетення функціональної активності глутатионового звена антиоксидантної системи організму, о чому свідчать зниження кількості відновленого глутатиону, а також активності глутатионредуктази та глутатионпероксидази в тимусі та селезінці крис. Курсове введення гептрала облученим тваринам призводить до нормалізації досліджуваних показувачів, що дозволяє розглядати можливість для рекомендації його використання в комплексній терапії лучевих уражень.

Ключові слова: γ -облучення, селезінка, тимус, відновлений глутатион, гептрал.

UDC 612-092.9:612.014.482.4:577.152.193:547.441:615.244

L. O. Tereshchenko, O. O. Mardashko

THE STATE OF GLUTATHIONE OXIDATION-REDUCTION SYSTEM IN RATS THYMUS AND SPLEEN WHILE THE CHRONIC LOW-LEVEL γ -IRRADIATION EXPOSURE ACTION AT LOW DOSES AND ITS CORRECTION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The goal of this work was to study Heptral effects on glutathione oxidation-reduction system in rat thymus and spleen under the action of chronic γ -irradiation in a total dose of 1 Gy, due to enhancing effect of mutagenic factors on the organism. Male Wistar rats were subjected to chronic γ -irradiation at a total dose of 1 Gy. After completing of exposure the first group of rats received physiological saline intraperitoneally, and the second received Heptral based on 10 mg per 1 kg rate. After completing of injections animals were tested at 24 hrs, 3.7 and 15 days term. Spleen and thymus homogenates were tested to determine the concentration of reduced glutathione, glutathione peroxidase and glutathione reductase rate. Chronic γ -irradiation at a total dose of 1 Gy leads to inhibition of the functional activity of glutathione section in organism antioxidant system. Heptral injections course given to exposed rats resulted in a positive effect even after 24 hrs. Reduced glutathione concentrations in spleen increased by 30%, and in thymus — by 37% in comparison to animals that received no treatment. On the 15th day the concentration of reduced glutathione in thymus and spleen increased by 54% in comparison with the control, while the activity of the glutathione enzymes was significantly higher than that of the control. Thus, Heptral injections course leads to normalization of the glutathione redox system functioning in exposed animals. Heptral can be used in multimodal therapy of low-intensity radiation damage at low doses.

Key words: γ -irradiation, spleen, thymus, reduced glutathione, Heptral.

Збільшення антропогенного впливу на навколишнє середовище призводить до того, що все більша частина населення зазнає хронічної дії малих доз іонізуючого опромінення низької інтенсивності [1]. Лікарські засоби, що використовувалися для фармакологічної корекції гострих променевих уражень, у цьому разі є неефективними, тому актуальним стає пошук нового класу препаратів [2]. До нього належать препарати з антиоксидантною й антирадикальною активністю, зокрема гептрал, активним компонентом якого є S-аденозил-L-метіонін [3]. Адеметіонін сприяє посиленню біосинтезу компонентів антиоксидантної системи організму цистеїну й глутатиону, а також бере участь у синтезі фосфоліпідів клітинних мембран, синтезі нуклеотидів і нуклеїнових кислот [4; 5].

Іонізуюча радіація спричиняє нагромадження продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у багатьох органах, але найбільшою мірою — у радіочутливих, серед яких чільне

місце посідають органи, що беруть участь в імунній відповіді та кровотворенні (селезінка, тимус, кістковий мозок) [2].

Метою цієї роботи було дослідження впливу гептралу на процеси функціонування глутатионової ланки антиоксидантної системи в тимусі та селезінці щурів за умов тривалої дії опромінення у низьких дозах низької інтенсивності.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 60 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин опромінювали у сумарній дозі 1 Гр на γ -терапевтичному приладі АГАТ-Р № 83 (ізоотоп ^{60}Co) на базі Одеського обласного онкологічного диспансеру, де і проводився відповідний дозиметричний контроль. Технічні умови: 0,1 Гр кожних 24 год (до експерименту тварин брали після завершення сумарної дози 1 Гр), потужність дози 0,39 Гр/хв; відстань джерело — поле 100 см; експозиція 2,64 хв.

Після завершення сумарної дози опромінення тваринам першої групи вводили внутрішньоочередово фізрозчин, після чого брали до експерименту через 24 год, 3, 7, 15 діб, а щурам другої групи — гептрал внутрішньоочередово через 15 хв, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 год після радіаційного впливу з розрахунку 10 мг/кг маси. Після завершення введення гептралу тварин брали до експерименту через 24 год, 3, 7, 15 діб. У гомогенатах селезінки й тимуса декапітованих тварин визначали вміст відновленого глутатиону [6] й активність глутатионредуктази та глутатионпероксидази [6]. Отримані дані піддавали статистичній обробці способом оцінки середньої за допомогою «таблиць Т» з використанням програм Primer Biostatistics та Excel [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Внаслідок проведених досліджень було з'ясовано, що хронічне γ -опромінення у сумар-



ній дозі 1 Гр спричиняє суттєві порушення у функціонуванні глутатионової редокс-системи в тимусі та селезінці піддослідних тварин. Їх спрямованість значною мірою залежить від терміну, що минув з моменту ураження: що він більший, то виразніший дисбаланс у взаємодії окремих компонентів глутатионової редокс-системи. Вміст відновленого глутатіону сягає мінімальних значень на 7-му добу експерименту в селезінці та на 3-тю добу в тимусі й становить стосовно контрольних показників 50,8 та 51,3 % відповідно. Також на 3-тю добу відзначається різке зниження щодо контролю активності глутатіонпероксидази й глутатіонредуктази відповідно на 19 і 34,8 % в селезінці та приблизно на 49 % у тимусі, що свідчить про виснаження резервної ємності глутатионової антиоксидантної системи (АОС) у зазначений період (табл. 1).

На 7-му добу активність глутатионових ферментів вірогідно зростає, у більшості випадків навіть дещо перевищуючи контрольні показники. Але у кінцевому терміні спостереження знову відмічається зниження функціональної спроможності досліджуваної редокс-систе-

ми, про що свідчить зменшення у селезінці щодо інтактної групи активності глутатіонпероксидази на 35 %, глутатіонредуктази — на 28 %, у тимусі — на 47,6 та 40 % відповідно.

Аналіз отриманих даних свідчить, що за умов тривалої дії радіації у низьких дозах низької інтенсивності первинна активація ПОЛ підтримується новими актами взаємодії вільних радикалів із біосубстратами клітин і тканин. Вона не сповільнюється АОС навіть в умовах реактивної мобілізації. Ця ситуація сприяє прискореній втраті антиоксидантних резервів тканин і поступовому зниженню активності АОС, полегшуючи тим самим вторинний спалах ПОЛ.

Курсове введення гептралу після завершення сумарної дози опромінення позитивно впливає вже через 24 год. Порівняно з тваринами, які не отримували лікування, вміст відновленого глутатіону в селезінці збільшується на 30 %, у тимусі — на 37 %, активність глутатіонредуктази у цей період майже знаходиться на рівні контролю, а активність глутатіонпероксидази навіть його перевищує.

На 3-тю добу вміст відновленого глутатіону знижується

щодо попереднього терміну, але порівняно з тваринами першої групи ці показники в селезінці вищі на 25 %, а у тимусі — на 38 %. Активність глутатионових ферментів у цей період суттєво збільшується порівняно з тваринами, що не отримували лікування.

Застосування гептралу позитивно впливає на функціонування глутатионової ланки АОС і в наступні терміни дослідження. Так, на 7-му добу експерименту кількість відновленого глутатіону в селезінці вища на 58 %, а у тимусі — на 25 % порівняно з тваринами, яким препарат не вводили. Спостерігається також збільшення активності ферментів глутатионової редокс-системи.

У кінцевому терміні дослідження вміст відновленого глутатіону порівняно з тваринами, що не отримували лікування, збільшується на 54 % і в тимусі, і в селезінці опромінених щурів, але залишається нижчим за показники контролю на 13,3 та 15,1 %. Тим же часом активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, трохи зменшуючись щодо попереднього терміну, залишається вірогідно вищою, ніж в інтактній групі.

Таблиця 1

Вміст відновленого глутатіону, глутатіонредуктазна та глутатіонпероксидазна активність в органах щурів, опроміненних у сумарній дозі 1 Гр, $M \pm m$, $n=10$

| Серія дослідів | Вміст відновленого глутатіону, нмоль/г тканини | | Активність глутатіонредуктази, нмоль NADPH/хв на 1 г тканини | | Активність глутатіонпероксидази, нмоль NADPH/хв на 1 г тканини | |
|--|--|---------------|--|--------------|--|---------------|
| | Селезінка | Тимус | Селезінка | Тимус | Селезінка | Тимус |
| Контроль | 0,511±0,020 | 0,682±0,018 | 32,64±0,58 | 46,32±0,48 | 72,34±0,64 | 79,21±0,59 |
| Термін після завершення сумарної дози | | | | | | |
| 24 год | 0,333±0,013* | 0,409±0,010* | 28,17±0,50* | 35,57±0,35* | 109,67±0,97* | 98,85±0,71* |
| 3 доби | 0,308±0,012* | 0,344±0,009* | 21,28±0,38* | 23,76±0,30* | 58,23±0,53* | 40,87±0,44* |
| 7 діб | 0,260±0,010* | 0,417±0,010* | 26,24±0,48* | 50,81±0,52* | 87,97±0,75* | 95,61±0,71* |
| 15 діб | 0,287±0,011* | 0,374±0,010* | 23,47±0,42* | 27,84±0,32* | 47,02±0,50* | 41,51±0,42* |
| Термін після завершення сумарної дози та введення гептралу | | | | | | |
| 24 год | 0,434±0,017*# | 0,561±0,015*# | 35,87±0,63*# | 48,82±0,50# | 115,45±1,02*# | 115,81±0,86*# |
| 3 доби | 0,384±0,015*# | 0,475±0,013*# | 34,27±0,61# | 44,28±0,46# | 87,03±0,77*# | 98,54±0,73*# |
| 7 діб | 0,411±0,016*# | 0,521±0,014*# | 37,93±0,67*# | 50,86±0,52* | 93,17±0,83*# | 112,08±0,84*# |
| 15 діб | 0,443±0,017*# | 0,579±0,015*# | 35,90±0,64*# | 52,57±0,55*# | 80,37±0,71*# | 92,76±0,69*# |

Примітка. * — $p < 0,05$ щодо контролю, # — $p < 0,05$ щодо групи, яка не отримувала гептрал.



Отже, гептрал є досить ефективним при використанні після хронічного γ -опромінення у сумарній дозі 1 Гр, що, на наш погляд, свідчить про його виразну антиоксидантну спрямованість, яка зумовлюється підвищенням функціональної спроможності глутатіонової ланки АОС організму внаслідок посиленого синтезу і відновлення ендogenous пулу глутатіону та цистеїну.

Виходячи з вищенаведеного, адеметіонін можна розглядати як одну з речовин, яка необхідна для фізіологічного забезпечення життєдіяльності усіх органів і систем, особливо у тих випадках, коли дія уражуючих агентів викликає дефіцит ендogenous глутатіону. Призначення екзогенного адеметіоніну сприяє активації синтезу цистеїну, який може, в свою чергу, діяти як гепатопротектор й антиоксидант, а також посилювати утворення глутатіону і таурину. Глутатіон за наявності НАДФН₂ трансформується у відновлену форму, яка використовується для функціонування глутатіонової редокс-системи, а другий метаболіт адеметіоніну, таурин, відіграє важливу роль у процесах детоксикації.

Висновки

1. За умов хронічного γ -опромінення у сумарній дозі 1 Гр спостерігається пригнічення

функціональної активності глутатіонової редокс-системи в тимусі та селезінці піддослідних тварин.

2. Курсове введення гептралу опроміненим тваринам сприяє нормалізації вмісту відновленого глутатіону й активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази.

3. Гептрал за своїм механізмом дії та спроможністю досить тривало утримувати функціональний стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи на високому рівні може бути використаний при комплексному лікуванні низькоінтенсивних променевих уражень у низьких дозах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анненков Б. Н. Радиационные катастрофы: последствия и контрмеры в сельском хозяйстве / Б. Н. Анненков. – М. : Санэпидмедиа, 2008. – 327 с.
2. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой; под ред. Ю. А. Зозули. – К. : Наукова думка, 1997. – 202 с.
3. Ефективність гептралу та поліненасичених жирних кислот при оксидативному стресі у тварин / Г. А. Поготова, І. С. Чекман, Н. О. Горчаківа [та ін.] // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 164.
4. Бабак О. Я. Патогенетичні механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки: фокус на клінічне застосування адеметіоніну / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 3. – С. 56–63.

5. Cederbaum A. I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol-and cytochrom P450 2E1-induced liver injury / A. I. Cederbaum // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, N 11. – P. 1366–1376.

6. *Современные методы в биохимии* / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – 292 с.

7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

REFERENCES

1. Annenkov B.N. Radiation catastrophes: consequences and strict measures in village agriculture. Moscow, 2008, 327 p.
2. Baraboy V.A., Sutkovoy D.A. Oxidation-antioxidant homeostasis in normal and pathological conditions. Ed. by Yu. Zozulya. Kyiv, Naukova dumka, 1997, 202 p.
3. Pogotova G.A., Chekman I.S., Gorchakova N.O. et al. Efficiency of heptal and polyunsaturated fatty acids in condition of oxidative stress in animals. *Medychna khimiya* 2011; 4: 164.
4. Babak O.Ya, Kolesnikova O.V. Pathogenic mechanisms of the nonalcoholic fatty liver disease formation: the focus on clinical application of ademetionine. *Suchasna gastroenterologiya* 2011; 3: 56-63.
5. Cederbaum A.I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol-and cytochrom P450 2E1-induced liver injury. *World J. Gastroenterol* 2010; 16, 11: 1366-1376.
6. Modern methods in biochemistry. Ed. V.N. Orekhovich. Moscow, Meditsina, 1977, 292 p.
7. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv, MORION, 2000, 320 p.

Надійшла 17.02.2014

УДК 577.115.3:612.354:591.133

Г. В. Стороженко

КОРЕКЦІЯ ІНДУКОВАНИХ ЕТАНОЛОМ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ТКАНИНАХ ЩУРІВ

НДІ біології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

УДК 577.115.3:612.354:591.133

Г. В. Стороженко

КОРЕКЦИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭТАНОЛОМ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ В ТКАНЯХ КРЫС

НИИ биологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина

Изучены особенности содержания глицерофосфолипидов на фоне индуцированных этанолом изменений метаболизма сфинголипидов и модуляция этих изменений с помощью рыбьего



жира и кверцетина в сердце и печени крыс. Установлено, что длительное введение этанола вызывает снижение содержания кардиолипина и сфингомиелина, а также приводит к накоплению фосфатидной кислоты и церамида в сердце и печени крыс. В то же время кверцетин и полиненасыщенные жирные кислоты рыбьего жира восстанавливали содержание кардиолипина, сфингомиелина, церамида и фосфатидной кислоты до уровня контрольных животных.

Ключевые слова: этанол, кардиолипин, сфинголипиды, кверцетин, полиненасыщенные жирные кислоты рыбьего жира.

UDC 577.115.3:612.354:591.133

G. V. Storozhenko

CORRECTION OF ETHANOL-INDUCED LIPID PROFILE DISORDERS IN RAT TISSUES

Biology Research Institute of the V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Multiple studies show intimate connections between ceramide-induced cell death and mitochondrial function. Ceramide is a pleiotropic lipid messenger that regulates a diverse range of cellular processes, including apoptosis, cell growth, and differentiation. Cardiolipin is a phospholipid localized in the inner mitochondrial membrane. A loss of cardiolipin content and alterations in its acyl chain composition have been associated with mitochondrial dysfunction in multiple tissues in a variety of pathological conditions. The purpose of the present study was to find approach for correction of ethanol-induced changes in the glycerophospholipids content in rat tissues. This study was carried out on male Wistar 3-months old rats. Animals were divided into the following groups: 1 — control, 2 — animals treated with 40% ethanol solution for 7 days in an amount of 10 ml per kg body weight by intragastric administration, 3 — rats, received in addition to ethanol fish oil in the amount of 1 g per 100 g of body weight for 7 days, 4 — rats, received quercetin 50 mg per kg body weight for 7 days in addition to ethanol. Lipids were extracted by Bligh and Dyer method, phospholipids were fractionated by one-dimensional thin layer chromatography. It has been shown that ethanol administration causes a decrease in the content of cardiolipin and sphingomyelin, and also leads to the accumulation of ceramide and phosphatidic acid in heart and liver of rats. At the same time, quercetin and fish oil n-3 fatty acid restored the lipids contents to the level of control animals.

Key words: ethanol, cardiolipin, sphingolipids, quercetin, fish oil n-3 fatty acid

Вступ

Етанол — біологічно високоактивна речовина, в результаті хімічних перетворень якої утворюється ацетальдегід, що характеризується вираженими токсичними властивостями і викликає різноманітні структурні та метаболічні порушення в клітині. Під впливом алкоголю і прозапальних медіаторів (таким як TNF-альфа і оксид азоту) в мітохондріях (МТХ) відбувається роз'єднання процесів окиснення і фосфорилування, внаслідок чого значно зростає утворення активних форм кисню (АФК). Передбачається, що індукція оксидативного стресу та генерація цитокінів при дії етанолу є результатом нагромадження цераміду (ЦЕР) у клітині внаслідок посилення синтезу *de novo* й активації сфингомієліназ [1].

Водночас збільшення ЦЕР у клітинах при дії різних токсичних речовин призводить до активації низки сигнальних шляхів (ERK, p38), залучених у реалізацію програми апоптозу, і передуює розвитку запальних реакцій та загибелі клітин у різних тканинах [2].

Встановлено, що ЦЕР, попередньо синтезовані в ендоплазматичному ретикулумі, можуть проникати в МТХ крізь мембранні контакти і збільшувати проникність мембран для цитохрому С і аденілаткінази [3].

Крім того, ЦЕР впливає на шляхи метаболізму кардіоліпіну (КЛ), активуючи фосфоліпази А2 або посилюючи генерацію АФК шляхом пригнічення ІІІ комплексу респіраторного ланцюга [4].

Відомо, що КЛ необхідний для правильної будови і функціонування деяких білкових комплексів респіраторного ланцюга, електростатично та гідрофобно пов'язаний з цитохромом С, що запобігає вивільненню цитохрому С з МТХ і запуску апоптозу. Зниження рівня КЛ у мембрані МТХ призводить до відхилень у функціонуванні цих органел, ушкодження та загибелі клітин [4].

Шкідливу дію АФК можна знизити шляхом додавання в дієту біофлавоноїду кверцетину або n-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) рибацього жиру, які впливають на вільнорадикальні процеси і прояв-

ляють мембраностабілізуючу дію [5; 6].

Показано, що додавання n-3 ПНЖК до раціону тварин протягом 4 тиж. призводить до зміни кислотного складу фосфоліпідів (ФЛ) мембран кардіоміоцитів у бік збільшення їхньої ненасиченості і поряд з кверцетином запобігає зниженню активності ферментів антиоксидантного захисту — супероксиддисмутази і каталази в умовах ішемії — реперфузії [7].

Крім того, модуляція компонентів сфингомієлінового циклу за допомогою флавоноїдів [8] і ПНЖК [9] сприяє нормалізації ЦЕР в умовах вікового та експериментального порушення.

Метою нашої роботи було вивчення особливостей вмісту КЛ на тлі індукованих етанолом змін метаболізму сфинголіпідів і модуляція цих змін за допомогою рибацього жиру і кверцетину в серці та печінці щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 3-місячних щурах-самцях лінії Вістар (розплідник НДІ біології ХНУ імені В. Н. Каразіна) з



дотриманням вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей. Тварини були розподілені на такі групи: 1 — контрольна група (отримували воду внутрішньошлунково); 2 — група тварин, які отримували 40 % розчин етанолу протягом 7 днів у кількості 10 мл на кілограм маси тіла шляхом внутрішньошлункового введення; 3 — група щурів, що отримували на додаток до етанолу внутрішньошлунково риб'ячий жир виробництва АТ «Галичфарм» у кількості 1 г на 100 г маси тіла протягом 7 днів; 4 — група тварин, які отримували на додаток до етанолу внутрішньошлунково кверцетин (виробництво «Merck») у кількості 50 мг на кілограм маси тіла протягом 7 днів.

Тварин декапітували під ефірним наркозом. Перфузію печінки проводили охолодженим фізіологічним розчином. Екстракцію ФЛ із зазначених органів здійснювали за методом Bligh, Dyer. Фракціонування окремих представників ФЛ проводили методом одномірної висхідної хроматографії в тонкому шарі силікагелю (платівки "Sorbfil", Росія) у двох системах розчинників. Для ФЛ: 1 — діетиловий ефір до верху пластини; 2 — хлороформ : метанол : льодяна оцтова кислота : вода (80:13:8:0,3) до двох третин пластини. Для сфінголіпідів: 1 — діетиловий ефір до верху пластини; 2 — хлороформ : метанол : вода (40:10:1) до двох третин пластини. Кількісний вміст ФЛ у хроматографічних фракціях визначали за неорганічним фосфором методом Бартлетта. Вміст білка в пробах визначали за методом Lowry et al. Вміст ФЛ виражали в наномолях ліпідного фосфору на міліграм білка. Для порівняння використовували однофакторний і двофакторний дисперсійний аналіз і t-критерій Стьюде-

нта. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Етанол індукуює секрецію і експресію деяких цитокінів, включаючи TNF-альфа, який є активатором сфінгомелінази [10]. Тим же часом етанол може збільшувати сфінгомеліназну активність шляхом зниження вмісту природного інгібітора сфінгомеліназ — глутатіону. Індукована етанолом активація метаболізму сфінголіпідів призводить до нагромадження ЦЕР і зниження сфінгомеліну (СФМ) у клітинах мозку та печінці [1; 10]. У нашій роботі спостерігалось аналогічне збільшення вмісту ЦЕР та зниження рівня СФМ у серці щурів, що отримували етанол (рис. 1).

Раніше було показано, що додавання до раціону n-3 ПНЖК риб'ячого жиру відновлює вміст фосфатидилсерину, знижує синтез і нагромадження ЦЕР і нормалізує рівень СФМ у мозку щурів, які отримували етанол [9]. У нашій роботі встановлено, що додавання до дієти алкоголізованих щурів n-3 ПНЖК риб'ячого жиру або флавоноїду кверцетину знижувало вміст ЦЕР і відновлювало рівень СФМ у серці експериментальних тварин (див. рис. 1).

Враховуючи здатність n-3 ПНЖК пригнічувати продукцію цитокінів і активацію фосфоліпази А2, що були посилені під дією етанолу в клітинах печінки і мозку, можна припустити, що в серці алкоголізованих щурів n-3 ПНЖК надають аналогічної дії. Корекція вмісту ЦЕР і СФМ при додаванні кверцетину до раціону тварин, які отримували етанол, може бути зумовлена антиоксидантними властивостями кверцетину та його здатністю вбудовуватися в ліпідний бішар і послаблювати мембранні ефекти етанолу.

Зміна метаболізму компонентів сфінгомелінового циклу

нмоль/мг білка

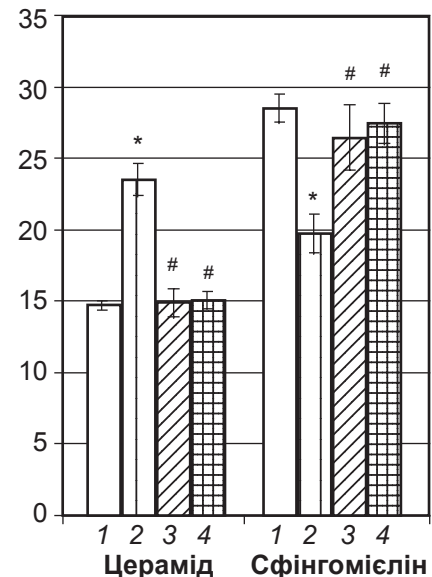


Рис. 1. Модуляція кверцетином і n-3 поліненасиченими жирними кислотами вмісту цераміду та сфінгомеліну в серці щурів, що отримували етанол. На рис. 1, 2: 1 — контроль; 2 — етанол; 3 — етанол + риб'ячий жир; 4 — етанол + кверцетин; * — $p < 0,05$ порівняно з групою «Контроль»; # — $p < 0,05$ порівняно з групою «Етанол»

в клітинах печінки і серця при дії етанолу супроводжувалася зниженням вмісту КЛ і нагромадженням фосфатидної кислоти (ФК) (рис. 2). Відомо, що ФЛ утворюються розгалуженим біосинтетичним шляхом, що починається з ФК. Нагромадження ФК у серці та печінці щурів при дії етанолу може відбуватися внаслідок пригнічення використання її у синтезі ФЛ.

Основною причиною зниження КЛ є посилення його деградації (гідроліз фосфоліпазами), пригнічення синтезу *de novo* в результаті порушення роботи ферментів, залучених до біосинтезу КЛ або зниження біодоступності його попередників. Функціонально ЦЕР безпосередньо пригнічують дихальну активність респіраторного ланцюга, внаслідок чого різко збільшується виробництво АФК. Крім того, ЦЕР, утворений в МТХ, активує протеїн-



фосфатазу PP2A, яка може дефосфорилувати й інактивувати антиапоптотичні білки, такі як Bcl2 і Akt, що призводить до апоптозу. Крім того, ЦЕР може безпосередньо впливати на вміст КЛ, активуючи фосфатидилгліцерофосфатсинтазу, яка є ключовим ферментом у синтезі КЛ.

З другого боку, підвищення активності фосфоліпази A2 та утворення АФК, викликані ЦЕР, можуть посилювати шляхи деградації КЛ. У даній роботі аліментарні фактори нормалізували вміст КЛ і ФК у серці та печінці експериментальних тварин (див. рис. 2). Вочевидь, додавання до раціону n-3 ПНЖК риб'ячого жиру та кверцетину запобігає розвитку оксидативного стресу і утворенню цитокінів і таким чином запобігає нагромадженню ЦЕР у клітинах і клітинній дисфункції при дії етанолу. Крім того, відновлення вмісту КЛ при дії ПНЖК риб'ячого жиру можна пояснити підвищенням стійкості ФЛ до перекисних процесів.

Таким чином, тривале введення етанолу викликає зниження вмісту КЛ і СФМ, а та-

кож призводить до нагромадження ФК і ЦЕР у серці та печінці щурів. Крім того, кверцетин і n-3 ПНЖК риб'ячого жиру відновлювали вміст КЛ, СФМ, ЦЕР і ФК до рівня контрольних тварин. Зважаючи на регуляторну роль ЦЕР у функціонуванні сигнальних каскадів пов'язаних з метаболізмом КЛ і ФК, можна припустити, що індукція нагромадження ЦЕР під дією етанолу призводить до змін у вмісті таких сигнальних ліпідів, як КЛ, ФК, СФМ. Разом із тим відомо, що використані в роботі аліментарні фактори ефективно знижують вміст ЦЕР, і цим можна пояснити їх коригувальну дію на обмін КЛ, ФК і СФМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Babenko N. A. Fish oil n-3 fatty acids to prevent hippocampus and cognitive dysfunction in experimental alcoholism / N. A. Babenko // *Alcohol, nutrition and health consequences*, ed. R. R. Watson. – N. Y., 2013. – Chapter 17. – P. 227–240.
2. Yandim M. K. Therapeutic potential of targeting ceramide/glucosylceramide pathway in cancer / M. K. Yandim, E. Apohan, Y. Baran // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2013. – Vol. 71. – P. 13–20.

3. Novel pathway of ceramide production in mitochondria. Thioesterase and neutral ceramidase produce ceramide from sphingosine and acyl-coA / S. A. Novgorodov, B. X. Wu, T. I. Gudz [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2011. – Vol. 286, N 28. – P. 25352–25362.

4. Schug Z. T. Cardiolipin acts as a mitochondrial signalling platform to launch apoptosis / Z. T. Schug, E. Gottlieb // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2009. – Vol. 1788. – P. 2022–2031.

5. Chirumbolo S. Quercetin in cancer prevention and therapy / S. Chirumbolo // *Integrative Cancer Therapies.* – 2013. – Vol. 12, N 2. – P. 97–102.

6. N-3 PUFA improves fatty acid composition, prevents palmitate-induced apoptosis, and differentially modifies B cell cytokine secretion in vitro and ex vivo / B. D. Rockett, S. Muhammad, K. Carraway [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1284–1297.

7. Low dietary fish-oil threshold for myocardial membrane n-3 PUFA enrichment independent of n-6 PUFA intake in rats / E. L. Slee, P. L. McLennan, A. J. Owen, M. L. Theiss // *The Journal of Lipid Research.* – 2010. – Vol. 51 – P. 1841–1848.

8. Babenko N. A. Effects of flavonoids on sphingolipid turnover in the toxin-damaged liver and liver cells / N. A. Babenko, E. G. Shakhova // *Lipids in Health and Disease.* – 2008. – Vol. 7, N 1. – P. 1–11.

9. Babenko N. A. Sphingolipid turnover in the hippocampus and cognitive dysfunction in alcoholized rats: correction with the help of alimentary n-3 fatty acids / N. A. Babenko, Ya. A. Semenova // *Neurophysiology.* – 2010. – Vol. 42, N 3. – P. 169–174.

10. De la Monte S. M. Alcohol-related liver disease: roles of insulin resistance, lipotoxic ceramide accumulation, and endoplasmic reticulum stress / S. M. de la Monte // *Alcohol, nutrition and health consequences*, ed. R. R. Watson. – N. Y., 2013. – Chapter 39. – P. 507–522.

REFERENCES

1. Babenko N.A. Fish oil n-3 fatty acids to prevent hippocampus and cognitive dysfunction in experimental alcoholism. *Alcohol, nutrition and health consequences*; ed. Watson R.R. et al. New York 2013; Ch. 17, p. 227-240.
2. Yandim M.K., Apohan E., Baran Y. Therapeutic potential of targeting ceramide/glucosylceramide pathway in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 13-20.
3. Novgorodov S.A., Wu B.X., Gudz T.I., Bielawski J., Ovchinnikova T.V., Hannun Y.A., Obeid L.M. Novel pathway of ceramide production in mito-

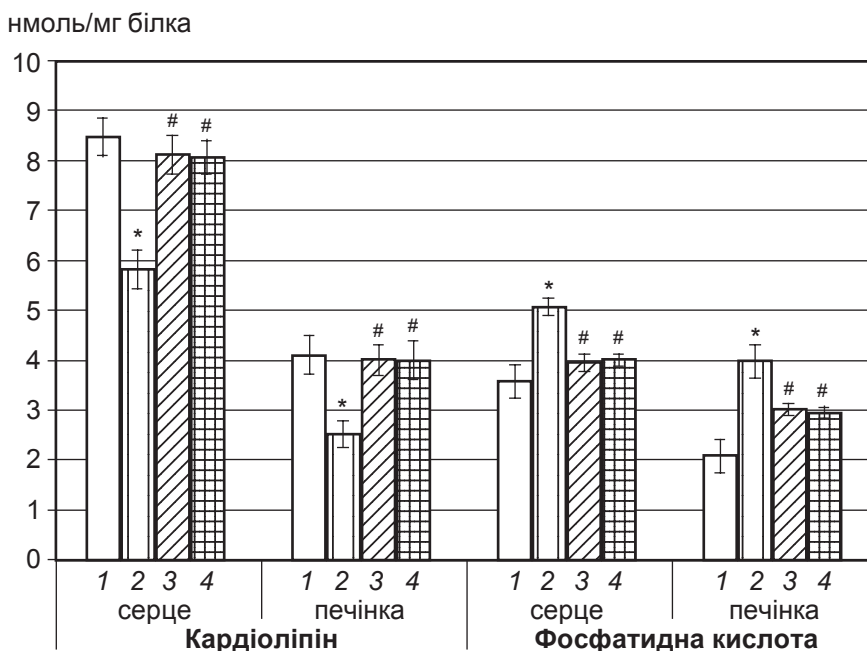


Рис. 2. Модуляція вмісту кардіоліпіну і фосфатидної кислоти в серці та печінці щурів за допомогою риб'ячого жиру і кверцетину на фоні етанольної інтоксикації



chondria. Thioesterase and neutral ceramidase produce ceramide from sphingosine and acyl-coA. *J Biol Chem* 2011; 286(28): 25352-25362.

4. Schug Z.T., Gottlieb E. Cardioli-pin acts as a mitochondrial signalling platform to launch apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1788: 2022-2031.

5. Chirumbolo S. Quercetin in cancer prevention and therapy. *Integr Cancer Ther March* 2013; 12(2): 97-102.

6. Rockett B.D., Muhammad S., Carraway K., Morrison K., Shaikh S.R. n-3 PUFA improves fatty acid compo-

sition, prevents palmitate-induced apoptosis, and differentially modifies B cell cytokine secretion in vitro and ex vivo. *J Lipid Res* 2010; 51: 1284-1297.

7. Slee E.L., McLennan P.L., Owen A.J., Theiss M.L. Low dietary fish-oil threshold for myocardial membrane n-3 PUFA enrichment independent of n-6 PUFA intake in rats. *J Lipid Res* 2010; 51: 1841-1848.

8. Babenko N.A., Shakhova E.G. Effects of flavonoids on sphingolipid turnover in the toxin-damaged liver and liver cells. *Lipids in Health and Disease* 2008; 7(1): 1-11.

9. Babenko N.A., Semenova Ya.A. Sphingolipid turnover in the hippocampus and cognitive dysfunction in alcoholized rats: correction with the help of alimentary n-3 fatty acids. *Neurophysiology* 2010; 42(3): 169-174.

10. De la Monte S.M. Alcohol-related liver disease: roles of insulin resistance, lipotoxic ceramide accumulation, and endoplasmic reticulum stress. *Alcohol, nutrition and health consequences*; ed. Watson R.R. et al. New York 2013, p. 507-522.

Надійшла 7.04.2014

УДК 616.311-099:599.323.4]-076

Ю. Г. Романова, В. А. Ульянов, В. Е. Бреус

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МОНОМЕРА МЕТИЛМЕТАКРИЛАТА И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ «ПРОФИАЛ»

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.311-099:599.323.4]-076

Ю. Г. Романова, В. А. Ульянов, В. Е. Бреус

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МОНОМЕРА МЕТИЛМЕТАКРИЛАТА И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ «ПРОФИАЛ»

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью настоящего исследования была оценка особенностей влияния мономера метилметакрилата на морфологию слизистой оболочки полости рта крыс. Морфометрически обосновано, что мономер метилметакрилат оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку полости рта экспериментальных животных в виде умеренно выраженных воспалительно-дистрофических явлений. Установлено, что применение геля для полости рта «Профиал» в условиях эксперимента снижает интенсивность раздражающего действия метилметакрилата и оказывает выраженный противовоспалительный профилактический эффект.

Ключевые слова: акриловые пластмассы, метилметакрилат, слизистая оболочка полости рта, морфология, профилактика.

UDC 616.311-099:599.323.4]-076

Yu. G. Romanova, V. A. Ulyanov, V. Ye. Breus

EVALUATION OF RAT'S ORAL MUCOSA EXPOSED TO METHYL METHACRYLATE MONOMER AND DENTAL GEL "PROFIAL"

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The plastics used in the orthopaedic stomatology unite a large group of materials, a basis of which is made of natural or artificial high molecular compounds (HMC), which are able under the action of heating and pressure to keep their original shape.

Materials and methods. There were 30 rats under the research, divided into 3 groups. The 1st group consisted of intact animals under the standard conditions of vivarium. The animals of the 2nd group were under the action 1% solution of monomer (methyl ether of metacril acid) as applications of 2.2 mm cotton wool tampon on the mucous membrane in the area of transitional fold and adjoining cheek and gum during 2-3 sec. The 3rd group were animals which were applied "Profial" gel at a background of methylmethacrylate applications.

Results. The researches showed that intact rats have pronounced two-layer structure of mucous membrane. Outside it is covered by keratinizing epithelium, in which some layers of cells are visible. The area of the corneal layer approximately 2 times exceeds the area of cellular layers.

The monomer of methylmethacrylate renders the damaging action on the oral mucosa of experimental animals as moderately pronounced inflammatory-dystrophic phenomena.

The usage of "Profial" gel lowers intensity of irritating action of methylmethacrylate and renders pronounced antiinflammatory prophylactic effect.

Key words: acrylic plastics, methyl methacrylate, oral mucosa, morphology, prevention.



Непереносимость к акриловым зубным протезам встречается в 0,7–12,3 % случаев [1; 2].

Пластмассы, используемые в ортопедической стоматологии, объединяют большую группу материалов, основу которых составляют природные или искусственные высокомолекулярные соединения (ВМС), способные под воздействием нагревания и давления формироваться и устойчиво сохранять приданную им форму [3].

В процессе изготовления пластмассовых протезов могут нарушаться технологические этапы, результаты которых оказывают неблагоприятное воздействие на подлежащую слизистую оболочку полости рта (СОПР) [4; 5]. Так, нарушение температурного режима полимеризации влечет за собой разрыв связей в полимере с образованием исходных мономеров и деструкции самого полимера. С повышением температуры возрастает ползучесть материала, что ведет к пластической и эластической деформации протеза. Внешние воздействия при формовке полимеров влияют на ослабление напряжения и влекут за собой релаксацию полимеров. Для каждого полимера специфична способность к набуханию в разных жидкостях. Набухание полимера сопровождается выделением тепла, проникновением молекул жидкости в полимер и увеличением его объема. Нарушение режима полимеризации приводит к дефектам в изделиях (возникновение пористости, повышенное внутреннее напряжение и др.), что в свою очередь ведет к растрескиванию и поломке протезов. Кроме того, непрореагировавший мономер остается в свободном (остаточном) состоянии, перемещаясь к поверхности протеза, выходит в ротовую жидкость и растворяется в ней, вызывая воспаление СОПР и различные аллергические реакции организма. Даже при правиль-

ном режиме полимеризации базисные пластмассы содержат 0,5 %, а быстротвердеющие — до 3–5 % остаточного мономера, что относится к основным недостаткам этих материалов [6–8].

Известно, что части молекул акрилатов способны выступать в роли гаптенных, которые представляют фрагмент молекулы биополимера, специфически взаимодействующий с гомологичными антителами, но в отличие от полноценных гаптенных не вызывают образование антител при введении в организм. Попадая в организм и соединяясь с белками, гаптены приобретают свойства полноценных аллергенов. При сенсибилизации к одному химическому веществу возможны аллергические реакции и на другие, имеющие аналогичные группировки молекул, вызывая при этом перекрестную сенсибилизацию [9; 10].

Целью настоящего исследования была оценка особенностей влияния мономера метилметакрилата на морфологию слизистой оболочки полости рта крыс.

Материал и методы исследования

Исследования проводились на 30 крысах, разделенных на 3 группы. В 1-ю группу входили интактные животные, содержавшиеся в стандартных условиях вивария. Животные 2-й группы подвергались воздействию 1 % раствора мономера (метиловый эфир метакриловой кислоты) в виде аппликаций ватным аппликатором размером 2×2 мм на слизистую оболочку в области переходной складки и прилегающих щеки и десны в течение 2–3 с. И 3-ю группу составили животные, которым на фоне аппликаций метилметакрилата применяли гель для полости рта «Профиал» [11].

После окончания эксперимента, продолжавшегося

30 сут., животных выводили из эксперимента при помощи тиопенталового наркоза, фрагменты слизистой оболочки в области переходной складки, прилегающих зон щеки и десны иссекали, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, обезжизивали и заключали в парафин. Срезы толщиной 7–10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорных и морфометрических исследований. Парафиновые срезы изучали под микроскопом Japamed 2 (Германия) с последующим видеомикроскопическим фотографированием [12]. Количественные показатели использовали для углубленной оценки состояния эпителия как основного объекта, подвергающегося экспериментальному воздействию. Для этого использовали ряд тестовых показателей [13].

При малом увеличении микроскопа определяли степень эрозии эпителия по коэффициенту эрозии эпителия (КЭЭ). Для этого измеряли с помощью окулярного микрометра протяженность участков наружного повреждения эпителиального слоя и определяли (в условных единицах), какую долю составляет зона повреждения по отношению к протяженности всего эпителия. Это позволяло оценивать состояние эпителия в целом.

Используя стереометрический метод «полей», определяли процентное соотношение зон, включающих слои эпителия, состоящие из клеток зоны клеточного слоя (ЗКС) и зоны его рогового слоя (ЗРС). Эти показатели позволяли глубже оценить изменения, проходившие в процессе эксперимента внутри эпителия.

При большом увеличении микроскопа определяли еще два показателя. В ростковой зоне эпителия подсчитывали количество клеток с фигурами митоза в базальном и шипова-



том слоях эпителия и вычисляли митотический индекс (МИ) как процентное соотношение количества делящихся клеток к общему количеству учтенных клеток ростковой зоны эпителия в поле зрения при микроскопии. Аналогичным способом определяли процентное содержание двуядерных клеток (ДК) эпителиоцитов в составе слоя шиповатых клеток эпителия СОПР.

Полученные цифровые показатели обработаны традиционными методами вариационной статистики [14]. Различия учитывались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Исследования показали, что у интактных крыс слизистая оболочка имеет четко выраженное двуслойное строение. Снаружи ее покрывает многослойный плоский ороговевающий эпителий, в котором хорошо видны отдельные слои клеток. Роговой слой, состоящий из плотно спрессованных роговых чешуек, умеренный по толщине и обычно четко фиксируется к клеточным слоям эпителия. Небольшие участки расслоений в этом слое и зоны разрушения наружной поверхности встречаются редко, о чем свидетельствует весьма небольшое значение КЭЭ (табл. 1). Зона рогового слоя примерно в 2 раза превышает зону клеточных слоев (табл. 2, 3).

Базальный слой эпителия состоит из высоких призматических клеток, среди которых встречаются клетки в состоянии деления (табл. 4). Ядра клеток базального слоя имеют четкий рисунок хроматина, хорошо видны ядрышки, Цитоплазма клеток однородная, умеренно базофильная. Шиповатый слой содержит клетки полигональной формы с крупными и светлыми ядрами. Встречаются клетки, содержащие по два ядра (табл. 5). Цитоплазма клеток однородная и

Коэффициент эрозии эпителия слизистой оболочки крыс, $M \pm m$

Таблица 1

| Группа, условие опыта | Эпителий поврежденный эпителий исследованный, ед. | p |
|--|---|--------------------------------------|
| 1-я — интактные | 0,03±0,01 | — |
| 2-я — аппликация мономером | 0,28±0,03 | $p_{1-2} < 0,05$ |
| 3-я — обработка мономером + гель «Профиал» | 0,10±0,02 | $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ |

Примечание. В табл. 1–5: p — различия между группами.

Процентное соотношение зоны рогового слоя в эпителии слизистой оболочки крыс, $M \pm m$

Таблица 2

| Группа, условие опыта | Зона рогового слоя, % | p |
|--|-----------------------|--------------------------------------|
| 1-я — интактные | 19,8±0,3 | — |
| 2-я — аппликация мономером | 12,2±1,1 | $p_{1-2} < 0,05$ |
| 3-я — обработка мономером + гель «Профиал» | 18,1±0,8 | $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ |

Процентное соотношение зоны клеточного слоя в эпителии слизистой оболочки крыс, $M \pm m$

Таблица 3

| Группа, условие опыта | Зона клеточных слоев, % | p |
|--|-------------------------|--------------------------------------|
| 1-я — интактные | 38,8±1,2 | — |
| 2-я — аппликация мономером | 44,2±1,0 | $p_{1-2} > 0,05$ |
| 3-я — обработка мономером + гель «Профиал» | 40,3±1,2 | $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ |

Митотический индекс в эпителии слизистой оболочки крыс, $M \pm m$

Таблица 4

| Группа, условие опыта | Митотический индекс, % | p |
|--|------------------------|--------------------------------------|
| 1-я — интактные | 1,60±0,03 | — |
| 2-я — аппликация мономером | 1,20±0,02 | $p_{1-2} < 0,05$ |
| 3-я — обработка мономером + гель «Профиал» | 1,50±0,06 | $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ |

Двуядерные клетки в эпителии слизистой оболочки крыс, $M \pm m$

Таблица 5

| Группа, условие опыта | Двуядерные клетки эпителиоциты, % | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1-я — интактные | 12,2±0,9 | — |
| 2-я — аппликация мономером | 20,3±1,1 | $p_{1-2} < 0,0$ |
| 3-я — обработка мономером + гель «Профиал» | 16,1±0,9 | $p_{2-3} < 0,0$ $p_{1-3} < 0,0$ |

слабо базофильная. По мере удаления от базального слоя размер клеток шиповатого слоя уменьшается, и они вытягива-

ются вдоль поверхности эпителия. Ядра таких клеток также приобретают вытянутую форму. Ближе к роговому слою



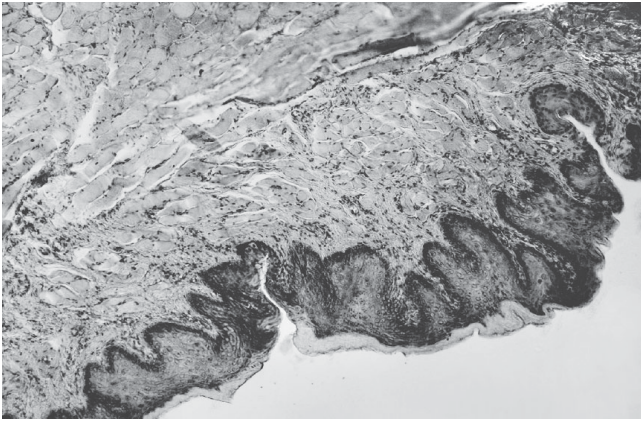


Рис. 1. Слизистая оболочка переходной складки полости рта интактной крысы. Гематоксилин и эозин. $\times 40$

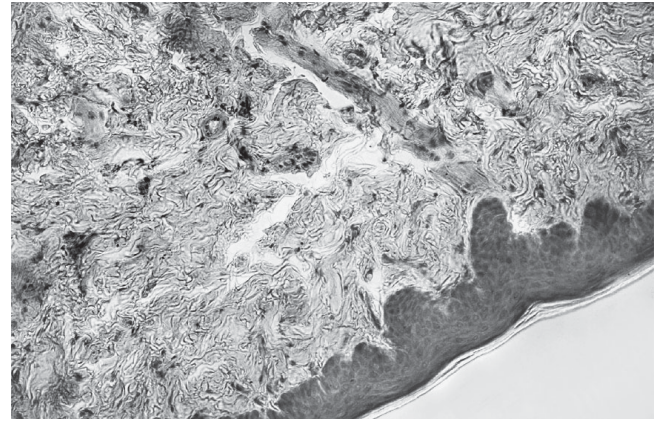


Рис. 2. Слизистая оболочка десны полости рта интактной крысы. Гематоксилин и эозин. $\times 40$

цитоплазма клеток становится зернистой за счет накопления базофильных гранул кератогиалина. Зернистый слой имеет небольшую толщину и плавно переходит в зону ороговения (рис. 1).

Соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочки содержит разнообразные относительно равномерно расположенные клеточные элементы, среди которых преобладают фибробласты и фиброциты. Изредка встречаются лейкоциты разных видов. Волокна межклеточного вещества расположены сравнительно равномерно, лежат сетевидно и имеют по длиннику примерно одинаковую толщину. Кровеносные сосуды мик-

роциркуляторного русла, среди которых преобладают капилляры, умеренно расширены. Клетки в их стенке не имеют видимых признаков набухания. Периваскулярный отек не выражен (рис. 2).

У крыс 2-й группы, где был использован метилметакрилат, были отмечены особенности морфологической картины как эпителия, так и собственной пластинки СОПР. В эпителии обращают на себя внимание проявления акантоза и изменения в отдельных клеточных слоях. Толщина рогового слоя неравномерна в разных участках. Встречаются расслоения этого слоя и зоны его частичной либо полной десквамации. Это подтверждает рост

коэффициента эрозии эпителия (см. табл. 1). В целом роговой слой выглядит истонченным по сравнению с контрольной группой, что также подтверждают показатели морфометрии (см. табл. 2; рис. 3).

В зоне клеточных слоев также есть изменения (рис. 4).

Зона клеточных слоев имеет тенденцию к увеличению (см. табл. 3). В базальном слое структурные компоненты ядер и цитоплазмы выглядят более полиморфными по сравнению с интактными животными. Отдельные клетки базального слоя имеют набухшие ядра и признаки дистрофии в цитоплазме. Есть небольшие участки полного разрушения базального слоя (некроз) с раз-

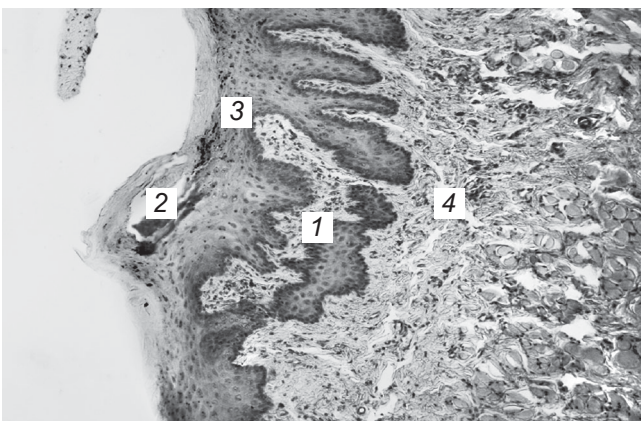


Рис. 3. Слизистая оболочка переходной складки крысы при воздействии метилметакрилата на 30-е сутки. Акантоз эпителия (1), нарушения ороговения и неравномерная толщина рогового слоя с явлениями его сдувания (2). Нарушение дифференциации клеток по слоям (3). Воспалительный инфильтрат (4). Гематоксилин и эозин. $\times 40$

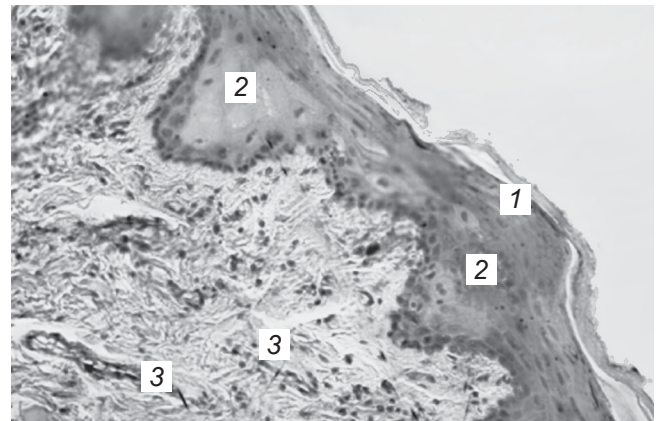


Рис. 4. Слизистая оболочка переходной складки крысы при воздействии метилметакрилата на 30-е сутки. Нарушение дифференциации клеток по слоям, роговой слой истончен (1). Отек и вакуольная дегенерация эпителиоцитов (2). В подэпителиальном слое выявляется диффузная инфильтрация лимфоцитами (3). Гематоксилин и эозин. $\times 40$

рушением базальной мембраны. Делящиеся клетки встречаются как в базальном, так и в соседнем — шиповатом слоях, но реже, чем у контрольных животных. Об этом свидетельствует снижение МИ (см. табл. 4). В шиповатом слое отдельные клетки различаются по размерам на одном уровне от базальной мембраны. Встречаются скопления укрупненных клеток с просветленной и ячеистой (вакуолизированной) цитоплазмой. Ядра таких клеток также увеличены, внутренняя картина четко не выражена. Дегенеративные изменения по мере приближения к роговому слою выражены сильнее. Клетки с двумя ядрами встречаются чаще, чем в контроле, что подтверждает и соответствующий морфологический показатель (см. табл. 5). Встречаются участки, где клетки несколько раздвинуты за счет перичеселлюлярного отека, проявлений вакуольной дистрофии и некроза (рис. 5). Поэтому в сочетании с истончением рогового слоя закономерно выглядит тенденция к росту размера клеточных слоев.

В собственной пластинке слизистой оболочки, прежде всего, заслуживает внимания сосудистая реакция. Стенки

кровеносных сосудов микроциркуляторного русла утолщены в основном за счет набухания присутствующих здесь клеток. Просвет сосудов выглядит расширенным. Соединительная ткань отекает, коллагеновые волокна местами утолщены. Среди клеток часто встречаются мигрировавшие из кровеносного русла лимфоциты. Периваскулярная лимфоидная инфильтрация свидетельствует о наличии негранулематозного воспаления. Таким образом, морфологические изменения позволяют констатировать явное раздражающее и повреждающее действие метилметакрилата (рис. 6).

Взаимное сопоставление цифровых показателей (см. табл. 1–5) позволяет предположить динамику возможных изменений в структуре эпителия под влиянием действия метилметакрилата. Так, отсутствие уменьшения размера ЗКС на фоне снижения МИ можно связать с очаговыми проявлениями вакуольной дистрофии в сочетании с увеличением количества более крупных ДК. Одновременно уменьшение ЗРС коррелирует как с уменьшением МИ, так и явным ростом КЭЭ.

У животных 3-й экспериментальной группы, где действии метилметакрилата соче-

талось с применением геля «Профиал», реактивные изменения, отмеченные в предыдущей экспериментальной группе, выражены значительно меньше. Роговой слой по толщине приближается к контрольным показателям (см. табл. 2). Эрозии встречаются крайне редко, что подтверждается и морфометрическим показателем (см. табл. 1; рис. 7).

Клеточные слои также приближаются к показателям контроля (см. табл. 3). Клетки базального слоя относительно однородны. Отдельные признаки дистрофии в клеточных слоях отмечаются редко (чаще в поверхностных слоях). Количество делящихся клеток возрастает и приближается к норме, о чем свидетельствует митотический индекс (см. табл. 4). Количество ДК снижается (см. табл. 5). Перичеселлюлярный отек в слое эпителия практически не выражен. Размер ЗКС эпителия значительно выше, чем в контроле (см. табл. 3), что можно связать с относительным ростом ЗРС, уменьшением числа ДК, которые обычно имеют большой объем цитоплазмы, и увеличением количества митозов.

Соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочки животных 3-й группы

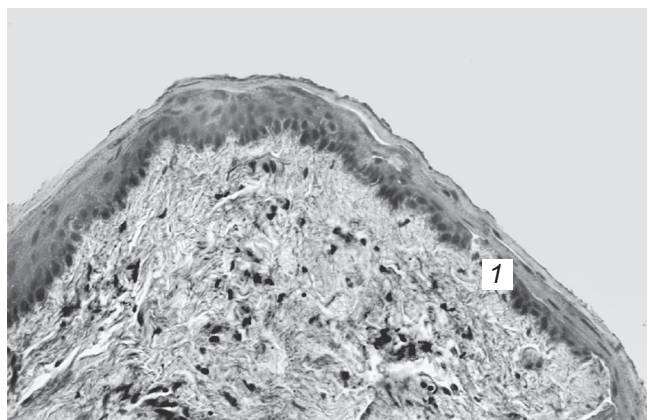


Рис. 5. Слизистая оболочка десны полости рта крысы при воздействии метилметакрилата на 30-е сутки. Разрушение базальной мембраны эпителия, сопровождающееся вакуольной дегенерацией и некрозом клеток базального слоя (1). Гематоксилин и эозин. $\times 40$

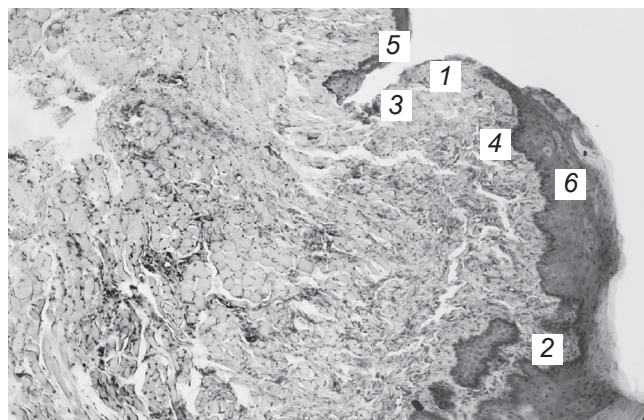


Рис. 6. Слизистая оболочка полости рта крысы в области десны (5) и переходной складки (6) при воздействии метилметакрилата на 30-е сутки. Слизистая оболочка истончена (1). Акантоз эпителия (2) и фокальное его изъязвление (3). Отек субэпителиального слоя (4). Гематоксилин и эозин. $\times 40$

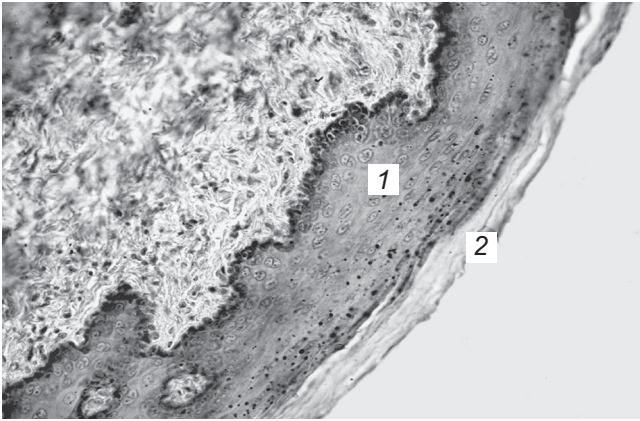


Рис. 7. Слизистая оболочка полости рта крысы при воздействии метилметакрилата + гель «Профиал» на 30-е сутки. Незначительное нарушение дифференциации клеток по слоям, выражающееся в преобладании уплотненных клеток (1). Увеличение количества клеток, содержащих в цитоплазме зерна кератогиалина. Роговой слой равномерной толщины (2). Гематоксилин и эозин. $\times 70$

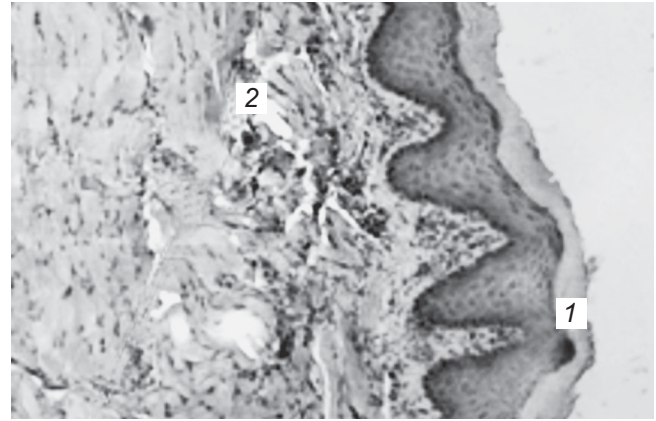


Рис. 8. Слизистая оболочка полости рта крысы при воздействии метилметакрилата + гель «Профиал» на 30-е сутки. Эпителиальный слой обычного строения (1). Незначительный отек, отдельные периваскулярные лимфоидные инфильтраты (2). Гематоксилин и эозин. $\times 40$

имеет реактивные изменения, вызванные действием метилметакрилата, но степень их проявления внешне выражена слабо. Общая картина соединительной ткани приближается к норме, хотя сохраняются небольшая отечность соединительной ткани и локальная лимфоидная инфильтрация (рис. 8).

Выводы

1. Мономер метилметакрилата оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку полости рта экспериментальных животных в виде умеренно выраженных воспалительно-дистрофических явлений.

2. Применение геля для полости рта «Профиал» снижает интенсивность раздражающего действия метилметакрилата и оказывает выраженный противовоспалительный профилактический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Титов П. Л.* Аллергические реакции и непереносимость материалов, используемых в клинике ортопедической стоматологии / П. Л. Титов, П. Н. Мойсейчик, Г. П. Богдан // Современная стоматология. – 2010. – № 1. – С. 48–52.
2. *Мейл Д.* Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Рот. – М.: Логосфера, 2007. – 556 с.

3. *Абдурахманов А. И.* Материалы и технологии в ортопедической стоматологии : учебник / А. И. Абдурахманов, О. Р. Курбанов. – М.: Медицина, 2002. – 208 с.

4. *Михеева Т. В.* Аллергические свойства акриловых пластмасс / Т. В. Михеева, Г. А. Ганич, А. К. Дроздова // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 427–429.

5. *Причины непереносимости стоматологических материалов / К. А. Лебедев, Н. Б. Журули, И. Д. Понякина [и др.] // Стоматология для всех. – 2007. – № 2. – С. 18–23.*

6. *Понякина И. Д.* Рост аллерго-непереносимости протезных материалов и местных анестетиков: иммунофизиология возникновения непереносимости и лабораторная диагностика / И. Д. Понякина, Л. Г. Саган, К. А. Лебедев // Физиология человека. – 2005. – № 5. – С. 117–124.

7. *Сергеев Ю. В.* Аллергия к материалам, применяемым в ортопедической стоматологии / Ю. В. Сергеев, Т. П. Гусева // Стоматолог. – 2005. – № 6. – С. 68–73.

8. *Клиническая патофизиология для стоматолога / под ред. В. Т. Долгих. – М.: Мед. книга; Нижний Новгород: НГМА, 2000. – 200 с.*

9. *Bauer A.* Denture-induced local and systemic reactions to acrylate / A. Bauer, U. Wollina // Allergy. – 2008. – Vol. 63. – P. 722–723.

10. *Иммунологические аспекты патогенеза непереносимости стоматологических конструкционных материалов / А. В. Цимбалитов, Е. С. Михайлова, Н. В. Шабашова [и др.] / Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 66–68.*

11. *Романова Ю. Г.* Влияние противовоспалительного геля «Профиал» на слизистую оболочку полости рта (морфологическое исследование) / Ю. Г. Романова // Одесский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (136). – С. 16–19.

12. *Гуцол А. А.* Практическая морфометрия органов и тканей / А. А. Гуцол, Б. Ю. Кондратьев. – Томск: ТГУ, 1988. – 134 с.

13. *Микроскопическая техника / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.*

14. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

REFERENCES

1. *Titov P.L., Moysesychic P.N., Bogdan G.P.* Allergic reactions and intolerance to materials used in the clinic of orthopaedic stomatology. *Sovremennaya stomatologia* 10; 1: 48-52.
2. *Meyl D., Brostoff J., Rot D.B.* Immunologiya. M., Logosfera, 2007. 556 p.
3. *Abdurakhmanov A.I., Kurbanov O.R.* Materials and technologies in the orthopaedic stomatology : textbook. M., Medicine, 2002. 8 p.
4. *Mikheeva T.V., Ganich G.A., Drozdova A.K.* Allergic properties of acrylic plastics. *Allergology and immunology* 2006; 7 (3): 427-429.
5. *Lebedev K.A., Zhuruli N.B., Ponyaquina I.D. et al.* Causes of intolerance of stomatology materials *Stomatology for all* 2007; 2: 18-23.
6. *Ponyaquina I.D., Sagan L.G., Lebedev K.A.* Growth of allergic depend-



ence to prosthetic materials and local anesthetics: immunophysiology of intolerance origin and laboratory diagnosis. *Physiologia cheloveka* 2005; 5: 117-124.

7. Sergeev Yu.V., Guseva T.P. Allergy to the materials applied in the orthopaedic stomatology. *Stomatologia* 2005; 6: 68-73.

8. Dolgikh V.T. (ed.) Clinical pathophysiology for a dentist. Moscow, Med. kniga, Nizhniy Novgorod, NGMA, 2000. 200 p.

9. Bauer A., Wollina U. Denture-induced local and systemic reactions to acrylate. *Allergy* 2008; 63: 722-723.

10. Tsimbalistov A.V., Mikhaylova Ye.S., Shabashova N.V. et al. Immunological aspects of pathogenesis of intolerance of stomatological construction materials. *Stomatologia* 2006; 4: 66-68.

11. Romanova Yu.G. Influence of the antiinflammatory gel "Profial" on the oral mucosa (morphological research).

Odeskiy medychny zhurnal 2013; 2 (136): 16-19.

12. Gutsol A.A., Kondratyev B.Yu. Practical morphometry of organs and tissues. Tomsk, TGU, 1988. 134 p.

13. Sarkisova D.S., Perova Yu.L. (ed.) Microscopic technique. Moscow, Medicine, 1996. 544 p.

14. Rebrova O.Yu. Statistical medical data analysis. Usage of application statistics package. Moscow, Media Sphere, 2002. 312 p.

Поступила 18.04.2014

*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 615.322:612.015.348

Р. Ф. Єрьоменко, Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИННОГО ЗАСОБУ «МЕДИКАБОЛ» ПРИ ПОРУШЕННЯХ БІЛКОВОГО ОБМІНУ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.322:612.015.348

Р. Ф. Еременко, Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «МЕДИКАБОЛ» ПРИ НАРУШЕНИЯХ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Представлено обоснование применения фитопрепарата на основе люцерны посевной «Медикабол» при нарушениях белкового обмена на модели пищевой депривации у крыс. Экспериментально установлено, что «Медикабол» в дозе 25 мг/кг при полном пищевом голодании способен влиять на пластические и протеолитические процессы в организме, оказывая компенсаторно-адаптационное действие. Применение «Медикабола» в лечебно-профилактическом режиме обуславливает сохранение массы тела крыс, повышает содержание белка во внутренних органах и скелетных мышцах, предотвращает развитие отрицательного азотистого баланса, достоверно снижая уровень мочевины и креатинина в крови и в моче по сравнению с животными контрольной патологии.

Ключевые слова: пищевая депривация, экстракт травы люцерны посевной, «Медикабол», коррекция белкового обмена.

UDC 615.322:612.015.348

R. F. Yeriomenko, L. M. Maloshtan, O. M. Shatalova

JUSTIFICATION FOR USE OF THE HERBAL REMEDY "MEDICABOL" WITH PROTEIN METABOLISM VIOLATIONS

The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Actuality. Alimentary deprivation as a social phenomenon and as a factor that aggravates the development of some pathological processes has long attracted the attention of researchers. The inevitable changes in the functioning of organs and tissues during the starvation cause cell metabolism reconstruction and transition to endogenous nutrition. The complete alimentary starvation within a few days contributes to the inhibition of protein biosynthesis mechanisms and violations of various levels of protein metabolism regulation. Under conditions of increased catabolism normal metabolic cycles (urea and ornithine) are violated, leading to hyperammonemia. Justification for the use of the phytopreparation on the basis of medicago sativa sowing grass "Medicabol" with protein metabolism violations on the model of alimentary deprivation of rats is represented.

Materials and methods. Alimentary deprivation is an experimental model in preclinical studies of drugs and it is recommended to evaluate the possible pharmacological effects on the indicators of protein metabolism. The animals were investigated in order to reveal metabolic disorders that developed in the body on the background of a pathology model. The body weight and the weight of the internal organs, the contents of total protein in the tissues of the internal organs were evaluated, the contents of urea and creatinine were determined in blood serum and urine.

Results. The results obtained on the background of alimentary deprivation show that "Medycabol" has the properties of protein metabolism corrector under conditions of increased catabolism. This effect is associated with a multi-component composition of the phytopreparation. Firstly, with the presence of essential amino acids that are alimentary substrates, and in particular the amino acid citrulline, which plays an important role in the detoxification of ammonia which is formed during the process of decay of the nitrogen-containing compounds within the ornithine cycle. By activating this cycle the stimulation of ammonia decay and reduction of hyperammonemia develop. Secondly, the impact of "Medycabol" on the concentration of urea in blood is more likely connected with the presence in its composition of saponins, which, along with the reduction of urea excretion in the urine, can significantly increase the protein content in the blood plasma. Thirdly, correction of protein metabolism violations is also possible due to the medicago sativa flavonoids that provide the direct and indirect metabolic effects, especially on protein metabolism.



It was experimentally found that "Medicabol" in a dose of 25 mg/kg at complete alimentary starvation is able to influence the plastic and proteolytic processes in the body, providing a compensatory adaptive action. Application of "Medicabol" in the health care regime stipulates saving of body weight of rats, increases the protein content in the internal organs and skeletal muscles, prevents the development of negative nitrogen balance, significantly reducing the level of urea and creatinine in blood and in urine in comparison with the animals of the control diseases.

Key words: alimentary deprivation, medicago sativa sowing grass, Medicabol, protein metabolism correction.

Вступ

Харчова депривація як соціально-явище, а також як фактор, що поглиблює прояви деяких патологічних процесів, здавна привертає увагу дослідників [1]. Неминучі зміни у функціонуванні органів і тканин при голодуванні викликають перебудову метаболізму клітини і перехід на ендогенне харчування. Реакція тварин на дію харчової депривації значною мірою залежить від початкової маси, віку, рівня метаболічних процесів. Однак встановлено, що повне харчове голодування протягом декількох діб призводить до пригнічення механізмів біосинтезу білка і порушення різних рівнів регуляції білкового обміну [2]. Внаслідок переважання катаболічних процесів розвивається симптомокомплекс астенизації, який клінічно проявляється різким схудненням, збудженням, а потім пригніченням, негативним балансом азоту [3]. В умовах підвищеного катаболізму порушуються нормальні метаболічні цикли (сечовинний та орнітиновий), результатом чого стає гіперамоніємія. Такі зміни лише сприяють астенизації організму.

Харчова депривація є експериментальною моделлю в доклінічних дослідженнях лікарських засобів і рекомендується для оцінки можливого фармакологічного впливу на показники білкового обміну [2]. На базі НФаУ розроблений фітопрепарат «Медикабол» на основі екстракту трави люцерна посівної [3]. Попередньо проведені фармакологічні доклінічні дослідження екстракту люцерни посівної виявили для нього властивості коректора білкового обміну [4].

Метою даних досліджень стало вивчення впливу рос-

линного засобу «Медикабол» на показники білкового обміну в умовах харчової депривації у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на нелінійних щурах обох статей у віці 3–4 міс. масою тіла 180–200 г із дотриманням вимог комісії з біоетики НФаУ та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986) [5]. Протягом 5 днів тварин утримували в умовах повного харчового голодування [2] при достатньому доступі до води. Експериментальні тварини були розділені на групи: 1 — інтактний контроль (ІК); 2 — контрольна патологія (КП; тварини на тлі повної харчової депривації); 3 — тварини, яким за 10 днів до моделювання патології і протягом 5 днів харчової депривації вводили «Медикабол» в дозі 25 мг/кг (КП+«Медикабол»); 4 — тварини, яким в аналогічному лікувально-профілактичному режимі вводили препарат порівняння калію оротат; 5 — тварини, які отримували препарат порівняння елькар (20 % розчин левокарнітину гідрохлориду) у дозі 120 мг/кг виробництва «Пик-фарма» (Москва). Після евтаназії у тварин досліджували метаболічні порушення, що розвинулися в організмі на тлі модельної патології. Оцінювали масу тіла та внутрішніх органів, а також вміст загального білка в тканинах внутрішніх органів: печінці, нирках, серці, м'язах за методом Лоурі [6]. У сироватці крові та

у сечі визначали вміст сечовини і креатиніну з використанням стандартних діагностичних наборів. Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм Statistica 6.0. Для отримання статистичних висновків застосовували параметричні методи (метод Ньюмана — Кейлса). При порівнянні статистичних вибірок був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати впливу «Медикаболу» на масу тіла і внутрішніх органів на тлі харчової депривації подаються в табл. 1. Аналіз цих даних вказує на виражене виснаження щурів на тлі повної харчової депривації, що свідчить про генералізований катаболізм. У групі КП зареєстрована значна втрата маси тіла порівняно з вихідними даними (практично 1/4). При цьому загальна маса тіла знижується переважно за рахунок жирової тканини і розпаду білків скелетної мускулатури. Маса різних органів при повному голодуванні зменшується неоднаково. Достовірно змінюється маса печінки (див. табл. 1).

Представлені у табл. 2 дані свідчать, що найменш інтенсивно втрачає масу серце. Ці зміни пояснюються перерозподілом ресурсів з метою збереження маси життєво важливих постійно працюючих органів. Експериментально встановлено, що на тлі харчової депривації застосування рослинного засобу «Медикабол» та референс-препарату калію оротату сприяло збереженню маси тіла щурів. При цьому у тварин, які отримували «Медикабол» в



Вплив рослинного засобу «Медикабол» на масу тіла і внутрішніх органів щурів в умовах харчової депривації, $M \pm m$, $n=8$

| Умова досліджу | Зміна маси тіла тварин, г | Маса внутрішніх органів, г | | |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| | | Печінка | Серце | Нирки |
| ІК | 12,500±0,964 | 6,79±0,28 | 0,668±0,020 | 0,499±0,024 |
| КП | -42,00±4,43* | 5,35±0,16* | 0,603±0,024 | 0,462±0,016 |
| КП+«Медикабол» 25 мг/кг | -18,87±1,76 *, ** | 5,97±0,27 | 0,621±0,031 | 0,451±0,018 |
| КП+калію оротат 100 мг/кг | -34,13±2,10*, ** | 5,28±0,26* | 0,608±0,023 | 0,480±0,018 |
| КП+елькар 120 мг/кг | -38,00±1,90* | 5,78±0,17* | 0,610±0,016 | 0,453±0,012 |

Примітка. У табл. 1–4: * — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників групи інтактного контролю; ** — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників групи контрольної патології.

дозі 25 мг/кг, дефіцит маси був на 23,0 г менш вираженим, ніж у щурів групи КП, і достовірно відрізнявся від даних, отриманих на фоні застосування препарату порівняння калію оротату. При лікувально-профілактичному застосуванні «Медикаболу» у щурів відзначено протекторну дію на тканину печінки, що підтверджено збереженням маси печінки практично на рівні ІК. Регуляторний вплив «Медикаболу» на білковий обмін, а саме стримування стрімкого розвитку катаболізму, спричиненого голодом, підтверджується його впливом на вміст загального білка в тканинах м'язів і внутрішніх органів. Так, дія «Медикаболу» сприяє достовірному збільшенню вмісту загального білка в тканинах порівняно з КП (див. табл. 2).

Рівень загального білка у групі тварин КП+«Медикабол» перевищує аналогічний у групі тварин КП на 29,2 % у тканині печінки і на 25,9 % — у скелетних м'язах. Водночас вплив калію оротату на даний показник був достовірно меншим.

На тлі харчової депривації спостерігається прогресуюча дискоординація білкового обміну, зокрема, негативний азотистий баланс, оскільки організм починає використовувати білки як джерело енергії, необхідної для виживання. Збільшений розпад білків призводить до підвищення синтезу сечовини, що проявляється збільшенням концентрації сечовини у сироватці крові та в

сечі у тварин групи КП. Досліджуваний препарат за умов харчової депривації значно зменшував вміст сечовини в сироватці крові порівняно з тваринами групи КП. На відміну від цього, при застосуванні референс-препарату калію оротату ці показники залишалися досить високими (табл. 3).

Креатинін — це один з кінцевих продуктів білкового об-

міну в організмі, який дозволяє судити про стан нирок і м'язової системи. Дані щодо рівня креатиніну у піддослідних тварин представлено в табл. 4. Дослідження вмісту креатиніну у сироватці крові тварин групи КП дозволило зареєструвати достовірне збільшення цього показника (у 2,46 разу) щодо інтактних тварин. Однак встановлені значення не виходять за межі нормальних

Таблиця 2

Вплив рослинного засобу «Медикабол» на вміст загального білка у внутрішніх органах щурів в умовах харчової депривації, $M \pm m$, $n=8$

| Умова досліджу | Вміст білка, мг/100 мг тканини | | |
|---------------------------|--------------------------------|--------------|------------------|
| | Печінка | Серце | М'язи |
| ІК | 21,530±0,785 | 20,75±0,52 | 23,70±0,39 |
| КП | 16,980±0,668* | 18,72±0,52* | 18,36±0,47* |
| КП+«Медикабол» 25 мг/кг | 21,930±0,817**, ***, **** | 19,35±0,44 | 23,11±0,62**, ** |
| КП+калію оротат 100 мг/кг | 18,510±0,468*, ** | 19,12±0,39 | 19,59±0,45 |
| КП+елькар, 120 мг/кг | 19,060±0,473*, ** | 19,380±0,334 | 21,55±0,61** |

Примітка. У табл. 2, 4: *** — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників тварин, які отримували калію оротат; **** — $p \leq 0,05$ достовірно щодо показників тварин, які отримували елькар.

Таблиця 3

Вплив рослинного засобу «Медикабол» на вміст сечовини у крові й сечі щурів в умовах харчової депривації, ммоль/л, $M \pm m$, $n=8$

| Умова досліджу | Вміст сечовини | |
|---------------------------|----------------|----------------|
| | в крові | в сечі |
| ІК | 5,425±0,490 | 375,06±25,17 |
| КП | 12,43±1,02* | 1013,15±15,96* |
| КП+«Медикабол» 25 мг/кг | 5,37±0,31 | 625,23±20,76 |
| КП+калію оротат 100 мг/кг | 8,35±0,53*, ** | 1004,78±39,97* |
| КП+елькар, 120 мг/кг | 7,56±0,52 | 945,29±25,04 |



Таблиця 4

**Вплив рослинного засобу «Медикабол»
на вміст креатиніну у крові й сечі щурів
в умовах харчової депривації, ммоль/л, M±m, n=8**

| Умова досліджу | Вміст креатиніну | |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | в крові | в сечі |
| ІК | 35,18±1,40 | 12,88±0,57 |
| КП | 86,83±3,55* | 14,64±0,47* |
| КП+«Медикабол» 25 мг/кг | 46,86± ±2,18*, **, ***, **** | 8,46± 0,59**, ***, **** |
| КП+калію оротат 100 мг/кг | 61,325±3,840*, ** | 11,19±1,21** |
| КП+елькар, 120 мг/кг | 50,09±1,99* | 9,20±0,59* |

величин, що свідчить про збереження функції нирок (див. табл. 4).

Виявлені зміни є результатом голодування тварини та, найімовірніше, пов'язані з масивною м'язовою дистрофією [2; 7]. «Медикабол» на тлі харчової депривації сприяє збереженню вмісту креатиніну у сироватці крові на рівні інтактних тварин (див. табл. 4) порівняно з референс-препаратами калію оротатом та елькаром. Екскреція креатиніну з сечею підвищується у тварин групи КП. Використання «Медикаболу» приводить до зменшення екскреції креатиніну з сечею. За впливом на вміст креатиніну в сечі препарати порівняння калію оротат та елькар також поступалися досліджуваному препарату «Медикабол». Результати цих показників у групі тварин, які отримували «Медикабол» на фоні патології, вказують на виражену активність досліджуваного засобу, що переважала дію препаратів порівняння (див. табл. 4).

Висновки

За результатами проведеного дослідження, застосований на тлі харчової депривації препарат «Медикабол» має властивості коректора білкового обміну в умовах підвищеного катаболізму. Даний ефект пов'язаний з багатокомпонентним складом фітопрепарату. По-перше, з наявністю незамінних амінокислот, які є харчовим субстратом, зокрема

амінокислоти цитруліну [8], що відіграє важливу роль в детоксикації аміаку, який утворюється в процесі розпаду азотвмісних сполук у межах орнітинового циклу. За рахунок активації цього циклу відбувається стимуляція розпаду аміаку і зменшення гіперамоніємії [1; 7]. По-друге, вплив «Медикаболу» на концентрацію сечовини у крові пов'язаний, імовірно, з наявністю у його складі сапонінів, які поряд зі зниженням екскреції сечовини з сечею здатні значно збільшувати вміст білка у плазмі крові [8]. Насамкінець, корекція порушень білкового обміну можлива також завдяки флавоноїдам люцерни, які надають прямі й опосередковані метаболічні ефекти, особливо на білковий обмін [4; 9].

ЛІТЕРАТУРА

1. Патология белкового обмена : учеб.-метод. пособие / М. М. Миннебаев, Ф. И. Мухутдинова, С. В. Бойчук [и др.]. – Казань, 2006. – 20 с.
2. Экспериментальне вивчення нових анаболічних засобів : метод. рекомендації / Л. В. Яковлева, С. М. Марчишин, Ю. Б. Лар'яновська [та ін.]. – К., 2007. – 32 с.
3. Дослідження фенольного комплексу із трави люцерни посівної / С. В. Ковальов, А. М. Ковальова, Р. Ф. Єрьоменко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2008. – № 2 (6). – С. 27–30.
4. Шаталова О. М. Изучение анаболического действия некоторых представителей семейства бобовых / О. М. Шаталова, Л. Н. Малоштан, Р. Ф. Еременко // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 6 (45). – С. 143–145.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за

ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

6. Miller G. L. Protein determination for large numbers of samples / G. L. Miller // Anal. Chem. – 1959. – N 5. – P. 964–966.

7. Патологическая физиология / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця, А. В. Атаман [и др.] / под ред. Н. Н. Зайко. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 647 с.

8. Шабров А. В. Биохимические основы действия микронутриентов пищи / А. В. Шабров, В. А. Дадали, В. А. Макаров. – М. : Авваллон, 2003. – 166 с.

9. Єрьоменко Р. Ф. Визначення впливу екстракту з трави люцерни посівної на білковий обмін у системі крові за умов доxorубіцинової гіпопротеїнемії / Р. Ф. Єрьоменко // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 1 (50). – С. 100–103.

REFERENCES

1. Minnebaev M.M., Mukhutdinova F.I., Boychuk S.V., Zubairova L.D., Teplov A.J. Pathology of protein metabolism. Teaching aid. Kazan, 2006. 20 p.
2. Jakovlieva L.V., Marchyshyn S.M., Laryanovska Yu.B. et al. Experimental study of new anabolic drugs: methodical recommendations. Kyiv, 2007. 32 p.
3. Kovaliov S.V., Kovaliova A.M., Yeriomenko R.F. et al. Research of the phenolic complex of medicago sativa sowing grass. *Pharmaceutical journal* 2008; 2 (6): 27-30.
4. Shatalova O.M., Maloshtan L.N., Yeriomenko R.F. Study of anabolic action of some representatives of the legume family. *Zaporozhye medical journal* 2007; 6 (45): 143-145.
5. Preclinical studies of drugs : methodical recommendations. Ed. Corr. AMS of Ukraine O. Stefanova. Kyiv, Avicenna. 2001, 528 p.
6. Miller G. L. Protein determination for large numbers of samples. *Anal. Chem.* 1959; 5: 964-966.
7. Zayko N.N., Bytsya Yu.V., Ataman A.V. et al. Pathological physiology ed. by Zayko N.N. 3rd ed. Moscow, MEDpress Inform, 2002. 647 p.
8. Shabrov A.V., Dadaly V.A., Makarov V.A. Biochemical basis of the effect of food micronutrients. Moscow, Avvallon, 2003. 166 p.
9. Yeriomenko R.F. Determining the impact of an extract of the herb alfalfa crop on protein metabolism in the blood system under conditions doxorubicine hypoproteinemia. *Medicinal chemistry* 2012; 14; 1 (50): 100-103.

Надійшла 21.03.2014





УДК 616-092.4

М. К. Бурлова-Васильєва¹, Т. Б. Катрій¹, О. М. Савчук¹,
Н. К. Кравченко¹, В. С. Мельник², В. Ю. Шандюк²

ХРОНОМЕТРИЧНІ ТЕСТИ У ОЦІНЦІ ЗГОРТАННЯ ЗА АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ НА ФОНІ МИГОТЛИВОЇ АРИТМІЇ

¹ Навчально-науковий центр «Інститут біології»

Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616-092.4

М. К. Бурлова-Васильєва¹, Т. Б. Катрій¹, А. Н. Савчук¹, Н. К. Кравченко¹, В. С. Мельник²,
В. Ю. Шандюк²

ХРОНОМЕТРИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ СВЕРТЫВАЕМОСТИ ПРИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ И КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ НА ФОНЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

¹ Учебно-научный центр «Институт биологии» Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, Киев, Украина,

² Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

При проведении тестов «протромбиновое время», «активированное частичное тромбoplastиновое время» и «тромбиновое время» у больных с атеротромботическим ишемическим инсультом и больных с кардиоэмболическим ишемическим инсультом на фоне мерцательной аритмии была обнаружена тенденция к увеличению времени свертывания плазмы крови. Наблюдалось сокращение анцистронового времени на 26 и 32 % соответственно.

Ключевые слова: хронометрические тесты, тромбофилия, острый ишемический инсульт.

UDC 616-092.4

М. К. Burlova-Vasylieva¹, Т. В. Katriy¹, О. М. Savchuk¹, Н. К. Kravchenko¹, V. S. Melnyk²,
V. Yu. Shandyuk²

CHRONOMETRIC TESTS IN ASSESSMENT OF BLOOD CLOTTING IN ATHEROTHROMBOTIC ISCHEMIC STROKE AND CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE WITH ATRIAL FIBRILLATION

¹ Training Scientific Center "Institute for Biology" of the Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine,

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Chronometric tests are rapid preliminary methods of hemostasis diagnosis. However, the development of thrombophilia can occur with normal coagulometric tests, therefore the coagulation screening not always allows estimating the risk of thrombosis.

Objectives. To analyze 4 coagulometric tests in order to identify the most appropriate methods for preliminary diagnosis of the hemostasis state in atherothrombotic ischemic stroke and cardioembolic ischemic stroke with atrial fibrillation.

Methods. For the chronometric tests performance kits and reagents of "Renam" Belarus were used.

Results. For the majority of patients of both groups, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and thrombin time were within the normal range, however, the minority of patients had significantly extended clotting time. The results of ancystron time test confirmed the thrombophilia risk in both groups of patients. For atherothrombotic ischemic stroke ancystron time decreased by 26%, for cardioembolic ischemic stroke with atrial fibrillation — by 32 % relative to donors.

Conclusions. To identify the characteristics of the disorders in the hemostatic system of patients with atherothrombotic ischemic stroke and patients with cardioembolic ischemic stroke with atrial fibrillation the most appropriate is ancystron time test. The tendency toward lengthening of clotting time in "prothrombin time", "activated partial thromboplastin time" and "thrombin time" tests may be due to the presence of non-physiological inhibitors of coagulation cascade, formed in the circulation as a result of the disease.

Key words: chronometric tests, thrombophilia, acute ischemic stroke.

Вступ

Широкий спектр захворювань (ішемічний інсульт, інфаркт міокарда, тромбози то-

що) характеризується порушенням функціонування системи згортання крові. Для попередньої діагностики системи гемостазу або окремих її ланок

ефективно використовуються коагулометричні (хронометричні) тести. До найпоширеніших належать «тромбіновий час» (ТЧ), «протромбіновий час»



(ПЧ), «активованний частковий тромбопластиновий час» (АЧТЧ) та «анцистроновий час» (АЧ) [1; 2]. Скорочення часу згортання плазми крові хоча б в одному з коагулометричних тестів вказує на ризик розвитку тромбофілії.

Серед випадків ішемічного інсульту атеротромботичний та кардіоеMBOLічний інсульт є одними з найпоширеніших підтипів, які характеризуються розвитком протромботичного стану [3]. Проте відомо, що розвиток тромбофілії може перебігати з нормальними або пониженими показниками коагулометричних тестів, у зв'язку з чим скринінгова коагулограма не в усіх випадках дозволяє оцінити ризик розвитку тромбозів [4]. Водночас хронометричний тест є доступним і швидким у виконанні, а отримання адекватного результату значно полегшить встановлення характеру порушень у системі гемостазу. У даній роботі було проаналізовано показники чотирьох коагулометричних тестів з метою виявлення найбільш оптимальних методик для попередньої діагностики стану системи гемостазу за атеротромботичного ішемічного інсульту та кардіоеMBOLічного ішемічного інсульту на фоні миготливої аритмії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження 122 хворих із гострим ішемічним інсультом. Залежно від підтипу інсульту пацієнти були відкритим методом рандомізовані на дві групи: 1-ша група — пацієнти з атеротромботичним ішемічним інсультом (n=66) і 2-га група — пацієнти з кардіоеMBOLічним ішемічним інсультом (n=56). Вік хворих на момент огляду варіював від 43 до 91 року, у середньому (73,62±±8,90) року. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у I та II неврологічних відділеннях Київської міської клінічної

лікарні № 4. Діагноз ішемічного інсульту був підтверджений нейровізуалізаційно (КТ або МРТ головного мозку). Усі хворі або їхні родичі були попереджені про проведення клінічного дослідження та давали письмову згоду на участь у ньому.

КардіоеMBOLічний підтип ішемічного інсульту був діагностований за наявності у хворого миготливої аритмії: постійної, пароксизмальної форми або перенесеного гострого інфаркту міокарда в анамнезі, а також їх поєднання. Діагноз миготливої аритмії вважали достовірним, якщо даний стан був підтверджений на електрокардіограмі або за наявності пароксизмальної форми миготливої аритмії, що було зафіксовано в амбулаторній карті та пароксизмом миготливої аритмії перед розвитком ішемічного інсульту. Перенесений інфаркт міокарда теж був підтверджений на електрокардіограмі у вигляді постінфарктного кардіосклерозу та задокументований у амбулаторній картці. В дослідження не включали хворих у стані коми, хворих з вираженою дихальною недостатністю або з підозрою на онкологічне захворювання.

При надходженні до стаціонару усі хворі на першу добу отримували аспірин 325 мг внутрішньо. Взяття венозної крові проводили пункцією ліктьової вени з 8-ї до 9-ї години ранку натщесерце, в пробірку з розчином лимоннокислого натрію (38 г/л) к кінцевому співвідношенні 9:1.

Для проведення хронометричних тестів використовували тест-набори та реагенти фірми «Ренам», Білорусь.

Для проведення інгібіторно-корекційної проби АЧТЧ плазми крові хворого змішували з плазмою крові донорів у співвідношенні 1:1 и визначали АЧТЧ [4].

Статистичну обробку виконували за допомогою t-критерію Стьюдента з використанням стандартного пакета SPSS.

Результати дослідження та їх обговорення

Зовнішній шлях згортання крові відтворювали за допомогою тесту ПЧ, де швидкість утворення згустка суттєво залежить від концентрації фактора VII. Подовження ПЧ може спостерігатися за дефіциту вітаміну К (терапія варфарином), факторів V та X, ДВЗ-синдрому та печінкової недостатності [5]. Внутрішній шлях згортання крові характеризували визначенням АЧТЧ. Скорочення АЧТЧ вважається клінічно мало обґрунтованим, але деякі дослідження показують, що за даної умови підвищується ризик тромбоеMBOLії. Подовження АЧТЧ вказує на гіпокоагуляцію та може спостерігатися за наявності у крові антикоагулянтів, антифосфоліпідних антитіл, за дефіциту факторів згортання крові та вітаміну К [6; 7]. Функціональну цілісність фібриногену оцінювали за результатами ТЧ. Подовження ТЧ може відбуватися за наявності у крові антикоагулянтів, за активації фібринолітичної системи та гіпофібриногенемії. Скорочення ТЧ вказує на ризик тромбоутворення та може спостерігатися за першої фази ДВЗ-синдрому або за гіперфібриногенемії [1; 2].

За атеротромботичного ішемічного інсульту спостерігалось значне варіювання ПЧ, АЧТЧ та ТЧ (табл. 1). Для більшості пацієнтів показники усіх трьох скринінгів відповідали нормі, проте у деяких пацієнтів час згортання плазми крові був значно подовжений.

За кардіоеMBOLічного ішемічного інсульту на фоні миготливої аритмії у більшості хворих також не було виявлено змін при проведенні тестів «протромбіновий час», «активованний частковий тромбопластиновий час» та «тромбіновий час» (табл. 2.). У межах кожного скринінгу було виділено групу хворих, для яких по-



Таблиця 1
Результати хронометричних тестів за атеротромботичного ішемічного інсульту, с, M±m

| Пацієнти | Значення |
|---|-------------|
| Протромбіновий час | |
| Донори | 17,10±0,60 |
| 84 % хворих | 17,79±3,10 |
| 16 % хворих | 29,19±1,81* |
| Активований частковий тромбoplastиновий час | |
| Донори | 41,20±2,42 |
| 68 % хворих | 38,64±7,76 |
| 32 % хворих | 60,45±1,45* |
| Тромбіновий час | |
| Донори | 14,05±0,49 |
| 84 % хворих | 16,78±2,87 |
| 16 % хворих | 24,85±1,32* |

Примітка. У табл. 1, 2: * — достовірні зміни відносно контролю, $p < 0,05$.

казники тестів значно перевищували норму.

Відомо, що причиною подовження часу згортання плазми крові в хронометричних тестах може бути як зниження вмісту прокоагулянтів, так і нагромадження патологічних інгібіторів згортання, які мас-

кують справжній стан системи гемостазу. У цьому відношенні показовою є інгібіторно-корекційна проба АЧТЧ. Нормалізація АЧТЧ у даній пробі свідчить про дефіцит факторів згортання, відсутність нормалізації — про нагромадження ендоб- або екзогенних інгібіторів згортання. Проведення інгібіторно-корекційної проби показало, що за розвитку обох підтипів інсульту дефіциту факторів згортання крові не спостерігається.

Основною відмінністю АЧ від решти методик є те, що анцистрон (тромбіноподібний фермент отрути *Agkistrodon halys halys*) перетворює фібриноген на фібрин безпосередньо (без участі інших факторів гемокоагуляції), не активує фактор XIII, не інгібується антитромбіном III та гепарином. Скорочення АЧ вказує на ризик розвитку тромбозу [8–10]. Результати даного тесту підтверджували загрозу тромбозу в обох групах хворих. За атеротромботичного ішемічного інсульту АЧ скорочувався на 26 % щодо показника донорів, тимчасом як за кардіоемболічного ішемічного інсульту на фоні миготливої аритмії — на 32 % (рис. 1).

Висновки

Для виявлення характеру порушень у системі гемостазу хворих з атеротромботичним ішемічним інсультом і хворих з кардіоемболічним ішемічним інсультом на фоні миготливої аритмії оптимальним є застосування тесту «анцистроновий час». Тенденція до подовження протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу та тромбінового часу може бути пов'язана з наявністю нефізіологічних інгібіторів каскаду згортання, які утворилися у кровотоці внаслідок розвитку хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. — М. ; Тверь : Триада, 2005. — 227 с.
2. Момот А. П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко. — Барнаул : Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. — 136 с.
3. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct / G. De Jong, L. van Raak, F. Kessels, J. Lodder // Journal of Clinical Epidemiology. — 2003. — N 56. — P. 262–268.
4. Оценка информативности и прогностической значимости традиционных скрининговых и дополнительных лабораторных тестов для диагностики тромбофилии / Т. Н. Платонова, Н. В. Заичко, Т. М. Чернышенко [и др.] // Лабораторная диагностика. — 2010. — № 4. — С. 3–10.
5. Rodak B. F. Hematology: Clinical Principles and Applications / B. F. Rodak, G. A. Fritsma, K. Doig. — Philadelphia : Saunders WB Company, 2011. — 864 p.
6. Korte W. Short activated partial thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for thromboembolism / W. Korte, S. Clarke, J. B. Lefkowitz // American Journal of Clinical Pathology. — 2000. — N 113. — P. 123–127.
7. Практическая коагулология / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синаурдзе [и др.] ; ред. А. И. Воробьев. — М. : Практ. медицина, 2011. — 192 с.
8. Кондратюк А. С. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові турбідиметричним методом з використанням анцистронової проби / А. С. Кондратюк, Т. В. Гриненко // Фізика живого. — 2010. — Т. 18. — С. 160–163.

Таблиця 2
Результати хронометричних тестів за кардіоемболічного ішемічного інсульту на фоні миготливої аритмії, с, M±m

| Пацієнти | Значення |
|---|-------------|
| Протромбіновий час | |
| Донори | 17,10±0,60 |
| 84 % хворих | 18,89±2,58 |
| 16 % хворих | 28,27±2,11* |
| Активований частковий тромбoplastиновий час | |
| Донори | 41,20±2,42 |
| 68 % хворих | 43,81±8,82 |
| 32 % хворих | 60,75±1,41* |
| Тромбіновий час | |
| Донори | 14,05±0,49 |
| 84 % хворих | 16,09±2,30 |
| 16 % хворих | 25,36±1,78* |

Анцистроновий час, с

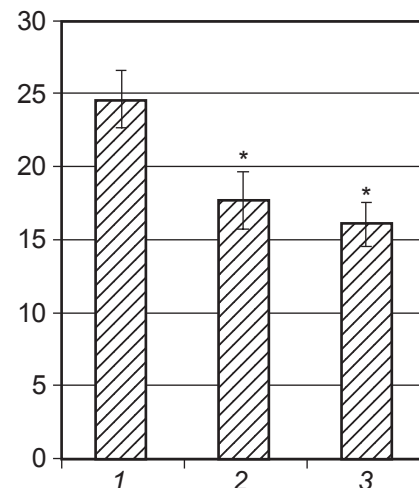


Рис. 1. Анцистроновий час згортання плазми крові: 1 — донори; 2 — хворі з атеротромботичним ішемічним інсультом; 3 — хворі з кардіоемболічним ішемічним інсультом на фоні миготливої аритмії

9. Gornitskaia O. V. Isolation and properties of the protein C activator from Agkistrodon halys halys venom / O. V. Gornitskaia, T. N. Platonova // *Biomeditsinskaia Khimiia*. – 2003. – N 49. – P. 470–478.

10. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 289 с.

REFERENCES

1. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory diagnostics of hemostasis disorders]. Moscow-Tver, Triada, 2005. 227 p.

2. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. *Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti* [Modern methods of recognition of thrombotic readiness state]. Barnaul, Altai state university publisher, 2011. 136 p.

3. De Jong G., van Raak L., Kesels F., Lodder J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56 (3): 262-268.

4. Platonova T.N., Zaichko N.V., Chernishenko T.M., Gornitskaya O.V., Grishchuk V.I. Estimation of informativity and prognostic significance of traditional screening and additional laboratory tests for the thrombophilia diagnostics. *Laboratorna diagnostyka* 2010; 4 (54): 3-10.

5. Rodak B.F., Fritsma G. A., Doig K. Hematology: *Clinical Principles and Applications*. Philadelphia, Saunders WB Company, 2011. 864 p.

6. Korte W., Clarke S., Lefkowitz J.B. Short activated partial thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for thromboembolism. *American*

Journal of Clinical Pathology 2000; 113 (1): 123-127.

7. Panteleev M.A., Vasilyev S.A., Sinauridze E.I., Vorobyev A.I., Ataulkhanov F.I. *Prakticheskaya koagulologiya* [Practical coagulology]. Moscow, Prakticheskaya meditsina, 2011. 192 p.

8. Kondratyuk A.S., Grinenko T.V. Turbidimetric method in quantitative determination of fibrinogen in plasma using ancistron. *Fizika zhivogo* 2010; 18 (1): 160-163.

9. Gornitskaia O.V., Platonova T.N. Isolation and properties of the protein C activator from Agkistrodon halys halys venom. *Biomeditsinskaia Khimiia* 2003; 49 (5): 470-478.

10. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza [Diagnosis and controlled treatment of hemostatic disorders]. Moscow, Newdiamed, 2008. 289 p.

Надійшла 17.02.2014

УДК 616.314-089.843-073.756.8

В. І. Вакуленко, Є. В. Гончаренко, С. А. Шнайдер, І. П. Ковшар

ВИЗНАЧЕННЯ МЕХАНІЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЧАСТОТНО-РЕЗОНАНСНОГО АНАЛІЗУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.314-089.843-073.756.8

В. И. Вакуленко, Е. В. Гончаренко, С. А. Шнайдер, И. П. Ковшарь
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ПОМОЩЬЮ ЧАСТОТНО-РЕЗОНАНСНОГО АНАЛИЗА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Статья посвящена методам определения механической стабильности эндоссальных дентальных имплантатов. Механическая стабильность имплантата является важным показателем нормальной остеоинтеграции. Проведен обзор существующих методик определения стабильности имплантатов с позиции и информативности и объективности.

С использованием частотно-резонансного анализа показано, что механическая стабильность имплантатов выше в группе пациентов, у которых для планирования имплантации применялась конусно-лучевая компьютерная томография. Среднее значение коэффициента стабильности имплантата в основной группе достигает $68,9 \pm 8,4$, в контрольной — $62,6 \pm 13,1$, что достоверно ($p < 0,05$) выше в основной группе.

Ключевые слова: механическая стабильность дентальных имплантатов, периотест, торк-тест, частотно-резонансный анализ.

UDC 616.314-089.843-073.756.8

V. I. Vakukenko, Ye. V. Goncharenko, S. A. Schneider, I. P. Kovshar
DEFINITION OF MECHANICAL STABILITY OF DENTAL IMPLANTS USING RESONANCE-FREQUENCY ANALYSIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Dental implantation allows to achieve the rehabilitation of patients with various forms of adentia in situations where different protocols of prosthetics are not effective or harmful to the surrounding teeth.

Fixation of the implant in the bone is due to the mechanical linkages. The success of osseointegration, and, consequently, implantation as a whole is largely dependent on the mechanical stability of the implant. There are various techniques that determine the stability of the implant indirectly or directly. These include clinical, radiological, torque test, periostest, resonance frequency analysis. Resonance frequency analysis provides an objective assessment of the stability of the implant using Implant Stability Quotient (ISQ) on a scale from one to one hundred.



Objective of this study was to determine the sensitivity of the method of resonance frequency analysis.

Methods and results. This study included 46 patients with partial secondary adentia of lower jaw, which has been indicated to install one implant in the lateral section. Patients were divided into two equal groups (23 patients in each). Determination of ISQ in both groups was performed immediately after fixation of the implant before suturing. In the control group the diagnosis and implant planning was performed using conventional methods of digital orthopantomography. The patients of the main group in addition to research described got cone-beam computer tomography of implantation area before and after surgery.

The stability of the implant according to the postoperative study was higher in patients of the main group. In the study group of 20 cases (87%) ISQ was over or equal to 65, which allows for one-stage implant prosthetics. In the control group such ISQ value was obtained in only 10 cases (43.5%). Mean ISQ in the study group was 68.9 ± 8.4 , in the control group — 62.6 ± 13.1 . In the study group ISQ was significantly ($p < 0.05$) higher.

Conclusions. Thus, a significant number of methods of determining stability of the implant is described. It should be noted that many of them are subjective and/or indirectly determine the stability of the implant. Therefore, further studies should be devoted to techniques that allow you to do easily reproducible measurement of numerical index of implant stability.

Key words: mechanical stability of dental implants, periostest, torque-test, resonance-frequency analysis.

Дентальна імплантація — це напрям, що найбільш прогресивно розвивається у сучасній стоматології. Ендосальна (внутрішньокісткова) дентальна імплантація є одним з найпоширеніших методів [1].

Сьогодні уявлення про фіксацію ендосальних імплантатів у тканині щелеп тісно пов'язане з теорією про остеоінтеграцію [1].

Остеоінтеграцію можна визначити як процес відновлення кісткової тканини на поверхні імплантата, причому без будь-яких перехідних субстанцій [1].

Успіх остеоінтеграції, а відповідно й імплантації в цілому, значною мірою залежить від механічної стабільності імплантата [8]. Механічна стабільність імплантата є одним із найважливіших факторів прогнозування й оцінки ефективності реабілітації пацієнта [8].

Існують різні методики, що визначають стабільність імплантата побічно або прямо. У сучасній клінічній практиці застосовуються кілька методів оцінки ступеня остеоінтеграції й механічної стабільності імплантатів.

Клінічний метод — перкусія, мануальний контроль стійкості імплантата. Слід зазначити, що, незважаючи на широке застосування подібних методик, вони є значною мірою суб'єктивними й не піддаються кількісній оцінці [1; 2]. Саме тому

утруднені об'єктивне порівняння й аналіз даних різних досліджень із застосуванням подібних методів.

Рентгенологічний метод передбачає виконання дентальної внутрішньоротової рентгенографії, ортопантомографії, або комп'ютерної томографії, із метою оцінки щільності періімплантної кісткової тканини й ступеня її контакту з поверхнею імплантата, а також ступеня її резорбції [1]. Дані методи досить доступні, деякою мірою підвищують об'єктивність оцінки, але мають низку серйозних недоліків. По-перше, призначаючи рентгенологічні методики дослідження, необхідно враховувати безпечну дозу опромінення для пацієнта [11]. Варто враховувати також те, що даний метод є непрямим визначенням стабільності імплантата, тому що на ранніх стадіях дезінтеграції рентгенологічні ознаки можуть бути мало виражені [1]. Важливо також те, що всі методики, крім комп'ютерної томографії, є сумарними, тобто незначні зміни в періімплантній кістковій тканині можуть візуалізуватися недостатньо через навколишню кортикальну кісткову тканину. Недоліком методик комп'ютерної томографії є наявність артефактів від металевих предметів, які утрудняють точну оцінку стану навколишньої кісткової тканини (рис. 1) [9].

Наступним методом оцінки стабільності імплантата є торк-тест за допомогою динамометричного ключа. Він припускає визначення зусилля при встановленні імплантата в кісткове ложе з використанням градуйованого ключа: що більше зусилля прикладається при закручуванні імплантата, то вища первинна механічна стабільність.

Перевагами даного методу є простота проведення й доступність, можливість об'єктивної оцінки, порівняння й документування даних різних досліджень. Принцип цього методу припускає пряме визначення стабільності імплантата.

Проте недоліками даного методу є: обмеженість застосування тільки для гвинтових циліндричних імплантатів; неможливість застосування його на пізніх стадіях остеоінтеграції, тому що в такій ситуації відбудеться викручування імплантата [3] (можливо тільки в експериментальних цілях на лабораторних тваринах).

Періотестометрія, або періотест припускає електронно-контрольовану й відтворювану перкусію імплантата, створювану поштовхом котушки [6]. Регульовальна котушка забезпечує швидкість бойка, що стукає, який є постійною 0,2 м/с із компенсацією тертя й сили ваги. Значення періотесту визначається за сигналом акселеро-



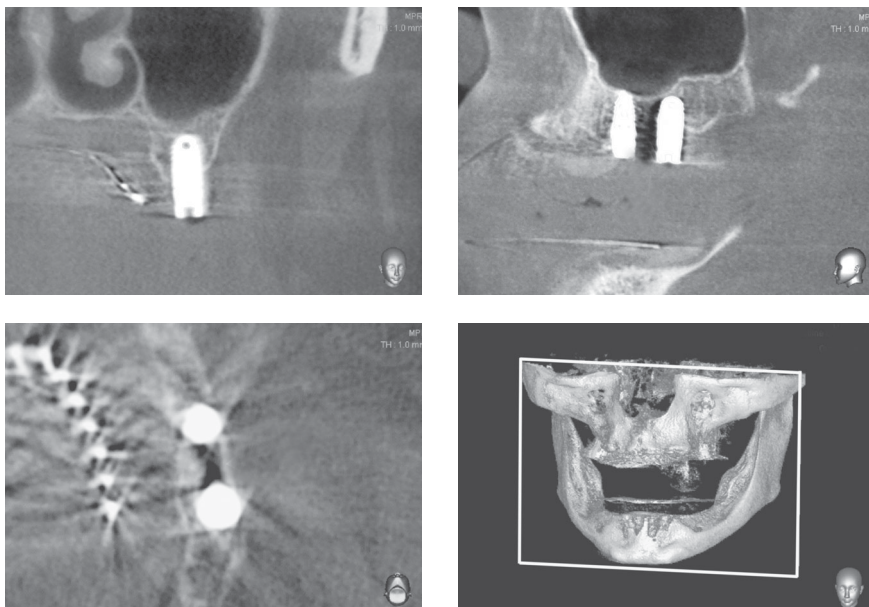


Рис. 1. Артефакти від дентальних імплантатів на конусно-променевої комп'ютерній томограмі

метра. Періотест проводить вимірювання реакції на поштовх, прикладений до абатмена встановленого імплантата [6]. Еластичні властивості преріімплантної кістки, яка оточує стабільний імплантат, втрачаються при порушенні механічної фіксації [6]. Це істотна відмінність, що характеризує даний метод.

Значення періотесту залежить від рухливості імплантата й від механічних характеристик періімплантної кісткової тканини [6]. Періотест забезпечує об'єктивне, відтворюване вимірювання стійкості імплантата. Дані періотесту вираже-

ні в числовій формі й легко піддаються аналізу й документуванню.

Частотно-резонансний аналіз є методом, що передбачає об'єктивну оцінку стабільності імплантата з використанням коефіцієнта стабільності імплантата (KCI) за шкалою від 1 до 100 [10]. Метод був запропонований N. Meredith у 1997 р. Для аналізу використовується прилад Osstell ISQ виробництва фірми "Osstell AB" (Швеція). Прилад складається із приладового блоку з цифровим аналізатором, випромінювача-приймача електромагнітного поля й намагніченого штифта,

що приєднує до імплантата (рис. 2). Методика ґрунтується на реєстрації резонансних коливань імплантата й навколишньої кістки при впливі на них електромагнітного поля за допомогою штифта й обчисленні KCI [5].

Мета даного дослідження — вивчення можливості застосування методу частотно-резонансного аналізу (прилад Osstell ISQ) для визначення різниці у механічній стабільності дентальних імплантатів, встановлених із застосуванням різних методик планування.

Матеріали та методи дослідження

У дане дослідження увійшли 46 пацієнтів із частковою вторинною адентією нижньої щелепи, яким було показано встановлення одного імплантата в бічному відділі. Імплантацію проводили за двоетапною відстроченою методикою. Пацієнти були поділені на дві однакові групи (по 23 особи). Визначали KCI в обох групах відразу після фіксації імплантата перед ушиванням за допомогою приладу Osstell ISQ. Згідно з наказом Державної служби України з лікарських засобів від 14.12.2012 № 1050, аналізатор резонансної частоти Osstell ISQ внесений до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного

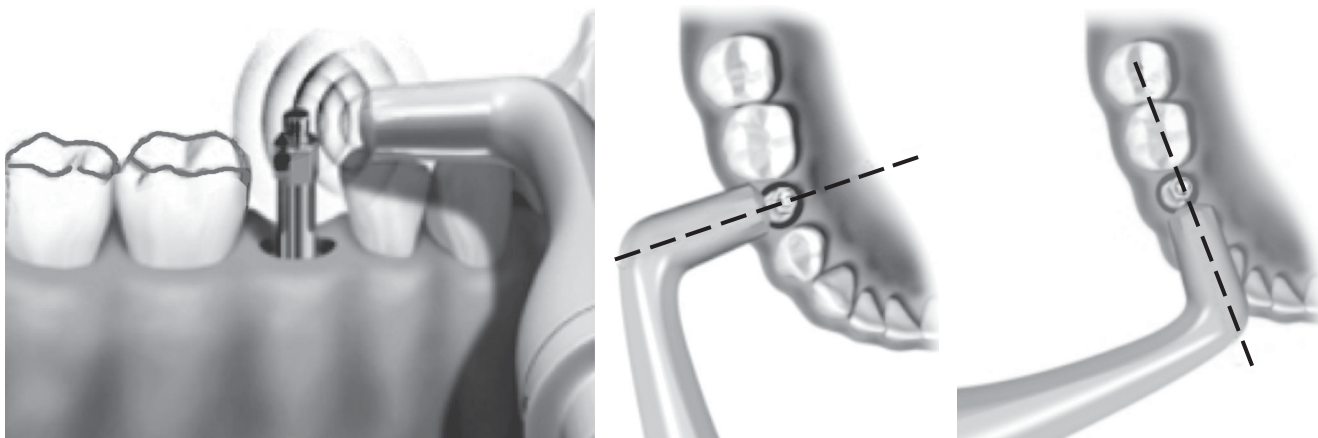


Рис. 2. Проведення частотно-резонансного аналізу



призначення і дозволений для застосування на території України (свідоцтво про державну реєстрацію № 12244/2012).

У контрольній групі діагностику та планування імплантації проводили з використанням загальноприйнятих методик за даними цифрової ортопантомографії. Відразу після операції пацієнтам даної групи також проводили ортопантомографію.

Пацієнтам основної групи додатково до описаних досліджень виконували конусно-променеву комп'ютерну томографію зони імплантації перед операцією та після неї. Діагностику та планування операції в основній групі проводили за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що використання конусно-променевої комп'ютерної томографії для діагностики й планування імплантації більш ефективно, ніж ортопантомографії. Конусно-променева комп'ютерна томографія не дає проєкційних спотворень і дозволяє одержувати максимальний обсяг даних про будову досліджуваної ділянки в будь-якій площині [4].

Більш точно планування оптимального напрямку для встановлення імплантата з урахуванням будови щелепи та щільності кісткової тканини порівняно з ортопантомографією забезпечує вищу стабільність імплантатів. Необхідно було визначити, чи буде КСІ статистично достовірно відрізнятися в основній і контрольній групі.

Наводимо витяг з історії хвороби пацієнта контрольної групи. Пацієнт Д., 31 рік, звернувся з приводу відсутності 46 зуба. Зі слів пацієнта, зуб видалений близько 5 років тому. Пацієнт вважає себе здоровим, наявність системних хронічних захворювань заперечує. При зовнішньому огляді аси-

метрії обличчя не виявлено, шкірні покриви не змінені. При огляді зубних рядів виявлений дефект у вигляді відсутності 46 зуба. Прикус ортогнатичний. Має сановані зуби. Слизова оболонка ясен у ділянці дефекту щільна, без ознак запалення. Після проведення клінічного обстеження виконали ортопантомографію. При вимірюванні відстані до нижньощелепного каналу отриманий результат — 16 мм. Пацієнту було проведено оперативне втручання — імплантація у ділянці відсутнього 46 зуба (імплантат D=3,7 мм, l=10 мм, STI-BIO-C, Ласак, Імпладент, Чехія). Безпосередньо після встановлення імплантата визначили КСІ з використанням апарата Osstell ISQ (КСІ = 66). Наклали шви.

Наводимо витяг з історії хвороби пацієнта основної групи. Пацієнтка Т., 34 роки, звернулася з приводу відсутності 35, 36, 37 зубів: 35, 37 зуби були видалені більше 6 років тому з приводу ускладнень карієсу, 36 зуб — близько 6 міс. тому через ускладнення ендодонтичного лікування. Пацієнтка вважає себе здоровою, наявність системних хронічних захворювань заперечує. При зовнішньому огляді асиметрії обличчя не виявлено, шкірні покриви не змінені. При огляді зубних рядів відзначений дефект у вигляді відсутності 35, 36, 37 зубів. Прикус ортогнатичний. Зуби сановані. Слизова оболонка ясен у ділянці дефекту щільна, без ознак запалення. Виконали ортопантомографію та конусно-променеву комп'ютерну томографію зони імплантації. Планування імплантації провели з використанням спеціальних функцій програми для перегляду конусно-променевої комп'ютерної томографії. Виконали імплантацію у ділянці відсутнього 45 зуба (імплантат D=3,7 мм, l=10 мм, STI-BIO-C, Ласак,

Імпладент, Чехія). Безпосередньо після встановлення імплантата визначили КСІ з використанням апарата Osstell IS (КСІ=75). Наклали шви.

У результаті проведених досліджень відзначили, що стабільність імплантата, за даними післяопераційного дослідження, була вищою у пацієнтів основної групи. Слід зазначити, що в основній групі в 20 (87 %) випадках КСІ був вищим або дорівнював 65, що дозволяє проводити одноментне протезування на імплантаті [7]. У контрольній групі таке значення КСІ було отримане тільки в 10 (43,5 %) випадках, що пов'язано з браком інформації про будову кісткової тканини в зоні імплантації при плануванні за даними ортопантомографії. Середнє значення КСІ в основній групі становило $68,9 \pm 8,4$, у контрольній — $62,6 \pm 13,1$. В основній групі КСІ був достовірно ($p < 0,05$) вищим.

L. Senerby і N. Meredith сформулювали кілька рекомендацій щодо застосування частотно-резонансного аналізу [7]. Середній нормальний КСІ для остеоінтегрованих імплантатів становить 66–69. Висока первинна стабільність згодом знижується, а низька — збільшується. Невдалий прогноз імплантації можна зробити при КСІ, що дорівнює 49 і менше. Для двоетапної імплантації невдалий прогноз визначається при КСІ 55 і менше. Безпосереднє й раннє навантаження імплантатів можливе при КСІ 60–65 і більше. Автори акцентують увагу на важливості частотно-резонансного аналізу з метою об'єктивності й доказовості досягнутої первинної стабільності імплантатів для науково-практичних й юридичних цілей.

Висновки

Таким чином, описана значна кількість методик визначен-



ня стабільності імплантата. Необхідно відзначити, що багато з них є суб'єктивними і/або непрямо визначають стабільність імплантата. При цьому для більшості описаних методів неможливе вираження їх результатів у числовому вигляді для об'єктивного порівняння й аналізу. Саме тому подальші дослідження варто присвятити методикам, що дозволяють проводити легко відтворювані вимірювання числових індексів стабільності, що є об'єктивною оцінкою стабільності імплантатів (періотестометрія, частотно-резонансний аналіз).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Основи дентальної імплантації* / Е. Д. Бабов, В. Г. Шутурминський, Е. В. Гончаренко, С. А. Гулюк ; под ред. В. А. Обуховського. – Одеса : Перва рекламно-полиграфическая группа ; БМВ, 2010. – 112 с.
2. *Дентальна імплантація* : навч. посібник / Є. Д. Бабов, В. О. Обуховський, Є. В. Гончаренко [та ін.]. — Одеса : ОНМедУ, 2012. — 144 с.
3. Carr/Papazoglou/Larsen The Relationship of Periotest Values, Biomaternal, and Torque to Failure in Adult Baboons / Carr/Papazoglou/Larsen // *International Journal of Prosthodontics*. – 1995. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 15–20
4. *Thematic Abstract Review: Current Role of Cone-Beam Imaging Tomography in Implant Dentistry* / C. Stanford, T. Oates, R. Beirne, J.-E. Ellingsen // *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2007, May/June. – Vol. 22, Iss. 3.
5. Kessler-Liechti G. Stability Measurements of 1-Stage Implants in the Edentulous Mandible by Means of Resonance Frequency Analysis / G. Kessler-Liechti, J. Zix, R. Mericske-Stern / *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2008. – Vol. 23. – P. 353–358.
6. Gomez-Roman G. Influence of the implant abutment on the Periotest value: An in vivo study / G. Gomez-Roman, D. Lukas // *Quintessence International*. – 2001. – Vol. 32, Iss. 10. – P. 797–799.
7. *Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful*

vs. failing implants / R. Glauser, L. Sennerby, N. Meredith [et al.] // *Clin Oral Implant Res*. – 2004. – Vol. 15. – P. 428–434.

8. *Implant integration and stability* / ed. by P. Palacci // *Esthetic implant dentistry: Soft and hard tissue*. – Quintessence Publ Inc. – Chicago, 2000. – P. 1–17.

9. Barrett J. F. Artifacts in CT: Recognition and Avoidance / J. F. Barrett // *RadioGraphics*. – 2004, Nov. – Vol. 24. – P. 1679–1691.

10. *Measurement of Dental Implant Stability by Resonance Frequency Analysis and Damping Capacity Assessment: Comparison of Both Techniques in a Clinical Trial* / J. Zix, S. Hug, G. Kessler-Liechti, R. Mericske-Stern // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2008. – Vol. 23. – P. 525–530.

11. *Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography* / D. Schulze, M. Heiland, H. Thurman, G. Adam // *Dentomaxillofac Radiol*. – 2004. – Vol. 33. – P. 83–86.

REFERENCES

1. Babov E.D., Shuturminskiy V.G., Goncharenko E.V., Gulyuk S.A., Obukhovskiy V.A. (ed.). *Osnovy dental'noy implantatsii* [Fundamentals of dental implantation]. Odessa: Pervaya reklamno-poligraficheskaya gruppa Izd. "VMV", 2010. 112 p.
2. Babov Ye.D., Obukhovskiy V.O., Honcharenko Ye.V., Gulyuk S.A., Shuturminskiy V.H., Asmolova A.O. *Dental'na implantatsiya: navch. posibnyk* [Dental implantation: studies. manual]. Odessa, ONMedU, 2012. 144 p.
3. Carr/Papazoglou/Larsen The Relationship of Periotest Values, Biomaternal, and Torque to Failure in Adult Baboons. *International Journal of Prosthodontics* 1995; 8 (1): 15-20.
4. Stanford C., Oates T., Beirne R., Ellingsen J.-E. Thematic Abstract Review: Current Role of Cone-Beam Imaging Tomography in Implant Dentistry. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* May/June 2007; 22 (3).
5. Kessler-Liechti G., Zix J., Mericske-Stern R. Stability Measurements of 1-Stage Implants in the Edentulous Mandible by Means of Resonance Frequency Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 353-358.

6. Gomez-Roman G., Lukas D., Influence of the implant abutment on the Periotest value: An in vivo study. *Quintessence International* 2001; 32, Issue 10: 797-799.

7. Glauser R., Sennerby L., Meredith N., Ree A. et al. Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants. *Clin Oral Implant Res* 2004; 15: 428-434.

8. *Implant integration and stability*. In Palacci (ed): *Esthetic implant dentistry: Soft and hard tissue*. Quintessence Publ Inc, Chicago, 2000. p. 1-17.

9. Julia F. Barrett and Nicholas Keat: Artifacts in CT: Recognition and Avoidance. *RadioGraphics*, Nov 2004; 24: 1679-1691.

10. Zix J., Hug S., Kessler-Liechti G., Mericske-Stern R. Measurement of Dental Implant Stability by Resonance Frequency Analysis and Damping Capacity Assessment: Comparison of Both Techniques in a Clinical Trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 525-530.

11. Schulze D., Heiland M., Thurman H., Adam G. Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2004; 33: 83-86.

Надійшла 21.02.2014



ЗНАЧЕННЯ ГЕНОТИПІЧНИХ І ФЕНОТИПІЧНИХ МАРКЕРІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
Івано-Франківськ, Україна

УДК 577.21+612.11+618.53

З. Р. Кочерга

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна

С целью оценки значения ассоциаций антигенов групп крови системы АВ0 и резус-системы с риском развития задержки внутриутробного развития проведено комплексное клинично-генетическое обследование 689 здоровых новорожденных и 622 больных новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития. Анализ антигенов групп крови системы АВ0 среди новорожденных с задержкой внутриутробного развития показал, что в 1,80 раза преобладали фенотипы АВ (IV) по сравнению со здоровыми новорожденными ($\chi^2=19,37$, $p=0,0001$). Большую вероятность развития синдрома задержки внутриутробного развития имели резус-положительные мальчики по сравнению с резус-отрицательными. Среди новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития достоверное преимущество имели носители фенотипа 0 (I) Rh⁺ ($\chi^2=7,47$, $p=0,006$). Высокий относительный риск формирования задержки внутриутробного развития обнаружен у 0 (I) Rh⁺ мальчиков и 0 (I) Rh⁻ девочек по сравнению с новорожденными с АВ (IV). Резистентными к задержке внутриутробного развития могут быть девочки с фенотипами 0 (I) Rh⁺; В (III) Rh⁺ и 0 (I) Rh⁻; мальчики — А (II) Rh⁺ и 0 (I) Rh⁻.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, новорожденные, фенотипы системы крови АВ0 и резус-системы, генетическая предрасположенность.

UDC 577.21+612.11+618.53

Z. R. Kocherha

IMPORTANCE OF GENOTYPIC AND PHENOTYPIC MARKERS FOR THE DETERMINATION OF GENETIC PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

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

Complex clinicogenetic examination of 689 healthy newborns, who made up the control group, and 622 patients with intrauterine growth retardation (IUGR) syndrome was performed with the aim to evaluate the significance of associations of blood-group antigens (AB0 and Rh systems) with the risk of intrauterine growth retardation (IUGR) development. χ^2 method and odds ratio were used to statistically analyze the obtained results of the investigation. The analysis of inheritance regularities of IUGR associated with gender has revealed that in 54% of cases this syndrome was transmitted through the maternal side, in 28% — through the paternal side and in 18% — through both sides. Taking into account the blood group antigens of the AB system, individuals with AB (IV) phenotype appeared among newborns with IUGR 1.80 times more often as compared to healthy newborns ($\chi^2=19.37$; $p=0,0001$). The likelihood of IUGR development was higher in Rh positive male-infants as compared to Rh negative ones. Newborns with 0 (I) Rh⁺ phenotype had significant preference among newborns with IUGR ($\chi^2=7.47$; $p=0.006$). The highest relative risk of IUGR formation was revealed in 0 (I) Rh⁺ male-infants and 0 (I) Rh⁻ female-infants versus AB (IV) newborns. Rh positive female newborns with 0(I) and B (III) phenotypes, as well as Rh negative female newborns with 0 (I) phenotype and male newborns who are the carriers of A (II) Rh⁺ or Rh⁻ and 0 (I) Rh⁻ may be resistant to the IUGR development. A prospect for further research in this area is to identify molecular-genetic markers of IUGR syndrome development.

Key words: intrauterine growth retardation, newborns, AB0 and Rh blood systems' phenotypes, genetic predisposition.

Вступ

Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) є однією з причин перинаталь-

ної захворюваності та смертності [1]. У новонароджених зі ЗВУР виникають порушення процесів адаптації до позаутробного життя, частіше трап-

ляються респіраторний дистрес-синдром, сепсис, бронхолегенева дисплазія, інтравентрикулярні крововиливи в неонатальному періоді, порушен-



ня когнітивних функцій, дисгармонійність у фізичному розвитку та затримка темпів психомоторного розвитку. Комплексне лікування дітей зі ЗВУР потребує значних соціальних і економічних затрат.

За даними ВООЗ, кількість новонароджених зі ЗВУР коливається від 31,1 % в Центральній Азії до 6,5 % у розвинутих країнах Європи. У США ЗВУР зустрічається у 10–15 % пологів, при цьому виражена інтранатальна гіпоксія спостерігається у 30 % таких дітей. В акушерській практиці в Росії даний синдром відмічається у 2,4–17,0 %, в Україні — у 5–17,6 % випадків [2]. Окрім того, ЗВУР — друга після недоношеності причина народження дітей з малою масою тіла. Кількість дітей зі ЗВУР становить 30,1 % від числа недоношених новонароджених, із яких близько 23 % — серед дітей з дуже малою і 38 % — з екстремально малою масою тіла.

У зв'язку з вищеописаним, дослідження механізму виникнення ЗВУР як мультифакторної патології (МФП), спричиненої екзо- й ендогенними чинниками, є актуальним питанням сучасної перинатології. З позицій предиктивного напряму медицини, використання молекулярно-генетичного методу може забезпечити визначення внеску спадкового фактора у формування ЗВУР. Однак впровадження молекулярної діагностики має певні обмеження для широкого застосування через відсутність відповідних лабораторій, кваліфікованих спеціалістів у багатьох регіонах України. Тому пошук генетичних маркерів, які тісно асоційовані з генами схильності до МФП та легко визначаються з використанням методик, відтворюваних у клінічних умовах, є важливим завданням практичної медицини. Застосування критеріїв, матеріально необтяжених і доступних нео-

натологам і сімейним лікарям, щодо ризику виникнення ЗВУР дозволить передбачити ймовірність розвитку даної патології і може сприяти розширенню первинної профілактики [3]. Окрім того, необхідні базові показники для кожної конкретної популяції, що передбачає скринінгову програму з урахуванням генетико-демографічних процесів. Накопичення даних про генетичну структуру різних груп населення дозволить прогнозувати стан захворюваності, смертності, розробляти заходи доклінічної діагностики з подальшим зменшенням генетичного тягара популяції [4; 5].

Мета дослідження — оцінити значення асоціацій антигенів груп крові системи АВ0 і резус-системи з ризиком розвитку ЗВУР.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети проведено комплексне клініко-генетичне обстеження 689 здорових новонароджених (357 дівчаток і 332 хлопчики), які становили контрольну групу, та 622 хворих новонароджених із синдромом ЗВУР (290 дівчаток і 332 хлопчики) — жителів Івано-Франківської області. Діагноз встановлювали згідно з рекомендованими критеріями наказу МОЗ України № 584 від 29.08.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні». До групи обстежених увійшли новонароджені з симетричним (пропорційним або гіпопластичним) варіантом ЗВУР, коли у дітей спостерігається дефіцит маси тіла, пропорційне відставання довжини тіла та обводу голови від середньостатистичних параметрів. Досліджувалися родини, в яких зареєстровано народження дітей зі ЗВУР. При формуванні вибірки обстежених було

виключено вплив шкідливих факторів середовища (проживання на забруднених територіях, професійні шкідливості, шкідливі звички, екстрагенітальна патологія, особливості харчування тощо). Такий підхід, дозволив визначити роль генетичних факторів у формуванні синдрому ЗВУР плода. Для аналізу асоціацій між розвитком синдрому ЗВУР й антигенами груп крові системи АВ0 і резус-системи використано стандартний статистичний метод визначення відносної частоти ризику (X) виникнення певного захворювання [6]. Для цього у двох вибірках (хворі та контрольна група) порівнювали частоти двох ознак, наприклад, А проти 0 або А + В + АВ проти 0.

$$X = \frac{A \text{ (хв.)} \cdot 0 \text{ (к.)}}{0 \text{ (хв.)} \cdot A \text{ (к.)}}$$

Якщо відношення А/0 було однаковим у двох вибірках — асоціація відсутня. Значення X дорівнювало 1 за відсутності відмінностей між порівнюваними групами осіб. За наявності асоціації значення X перевищуватиме 1, при цьому ступінь підвищення характеризуватиме величину ризику. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували метод χ^2 (програма Statistika 10.0) і відношення шансів (Odds Ratio (OR)) [7; 8].

Результати дослідження та їх обговорення

Для об'єктивної оцінки внеску спадкових чинників у розвиток ЗВУР нами проаналізовано частоту аналогічної патології у родичів різного ступеня спорідненення, які теоретично мали різну кількість генів з пробандами. Обтяжений спадковий анамнез щодо народження дитини з малою масою тіла (недоношеність або ЗВУР) у досліджених родовах коливався від 11 до 32 %. При цьому спадкова схильність до



ЗВУР серед родичів I та II ступенів споріднення у 2,1 разу була вищою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Аналіз закономірностей успадкування ЗВУР, пов'язаних зі статтю, виявив, що в 54 % випадків даний синдром передавався за материнською лінією, у 28 % — за батьківською та у 18 % — за обома лініями.

Серед усіх проаналізованих родоводів у 7 % жінок, які народили дитину із синдромом ЗВУР, не відмічено екстрагенітальної патології, ускладненого перебігу вагітності та впливу несприятливих соціально-економічних факторів, що дає змогу припустити роль реалізації генетичного компонента у виникненні даної патології плода.

З цією метою проведено аналіз кількісного та відносного розподілу здорових новонароджених і новонароджених із синдромом ЗВУР за фенотипами системи крові АВ0 та резус-системи. Встановлено, що синдром ЗВУР частіше розвивався за наявності фенотипів 0 (I) та А (II) (рис. 1, а, табл. 1). Водночас новонароджені з даним синдромом з фенотипами В (III) та АВ (IV) відповідно 22,99 та 19,93 %. Серед здорових новонароджених і новонароджених зі ЗВУР відносна кількість осіб з фенотипом В (III) практично не відрізнялася і становила 22,93 та 22,99 % відповідно, а особи з фенотипом АВ (IV) серед новонароджених зі ЗВУР траплялися у 1,80 разу частіше порівняно зі здоровими новонародженими.

Для визначення асоціації синдрому ЗВУР з антигенами резус-системи проведено аналіз на його носійство у всіх обстежених новонароджених (рис. 1, б). Кількість резус-позитивних новонароджених дорівнювала 1115 (85,05 %) осіб, резус-негативних — 196 (14,95 %). Серед здорових новонароджених

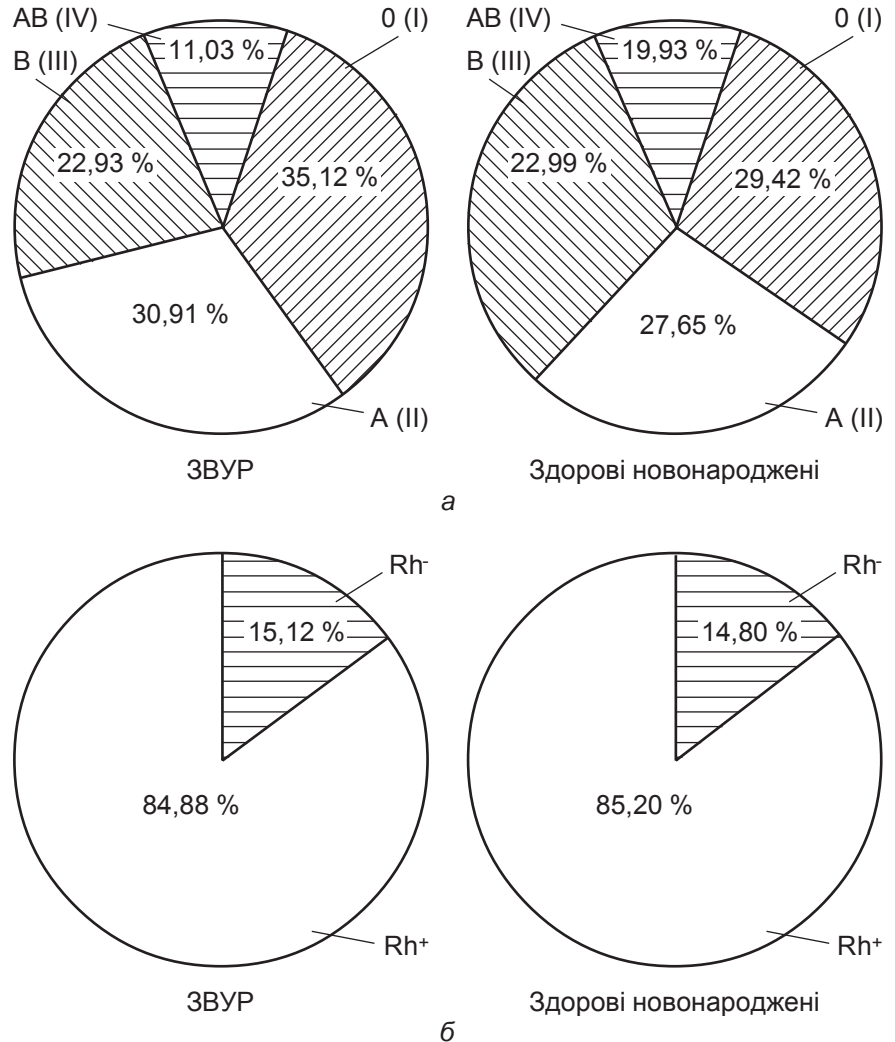


Рис. 1. Кількісний та відносний розподіл здорових новонароджених і новонароджених із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку (симетричний варіант) за групами крові системи АВ0 (а) та Rh-системи (б)

і новонароджених із синдромом ЗВУР переважали носії резус-антигену 85,19 та 84,88 % відповідно, резус-негативні новонароджені становили 14,81 та 15,12 % відповідно серед здорових новонароджених і но-

новонароджених із синдромом ЗВУР.

За частотою антигенів систем АВ0 і Rh резус-позитивних пацієнтів поділили так: 0 (I) > А (II) > В (III) > АВ (IV) в обох групах обстежених (табл. 2). Се-

Таблиця 1
Розподіл частот фенотипів системи АВ0 у здорових новонароджених і новонароджених із симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

| Група крові системи АВ0 | Здорові новонароджені | ЗВУР | χ^2 | OR | p |
|-------------------------|-----------------------|------|----------|------------------|--------|
| 0 (I) | 242 | 183 | 4,59 | 0,77 (0,61–0,97) | 0,032 |
| A (II) | 213 | 172 | 1,52 | 0,85 (0,67–1,08) | 0,217 |
| B (III) | 158 | 143 | 0,001 | 1,0 (0,78–1,30) | 0,968 |
| AB (IV) | 76 | 124 | 19,37 | 2,01 (1,47–2,73) | 0,0001 |



Розподіл частот фенотипів системи АВ0 та резус-системи у здорових новонароджених і новонароджених із симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

| Група крові системи АВ0 | Кількість здорових новонароджених Rh ⁺ (%) | Кількість новонароджених зі ЗВУР Rh ⁺ , абс. (%), χ^2 , p, OR, | Кількість здорових новонароджених Rh ⁻ , абс. (%) | Кількість новонароджених зі ЗВУР Rh ⁻ , абс. (%), χ^2 , p, OR |
|-------------------------|---|--|--|---|
| 0 (I) | 218 (37,13) | 154 (29,16) $\chi^2=7,47$, p=0,006, OR=0,70 (0,54–0,90) | 24 (23,52) | 29 (30,85) $\chi^2=0,98$, p=0,321, OR=1,45 (0,77–2,70) |
| A (II) | 184 (31,34) | 150 (28,40) $\chi^2=1,01$, p=0,316, OR=0,87 (0,67–1,12) | 29 (28,43) | 22 (23,40) $\chi^2=0,41$, p=0,523, OR=0,77 (0,41–1,46) |
| B (III) | 132 (22,48) | 122 (23,10) $\chi^2=0,03$, p=0,861, OR=1,04 (0,78–1,37) | 26 (25,49) | 21 (22,34) $\chi^2=0,12$, p=0,727, OR=0,84 (0,44–1,62) |
| AB (IV) | 53 (9,02) | 102 (19,31) $\chi^2=23,7$, p=0,001, OR=2,41 (1,68–3,42) | 23 (22,54) | 22 (23,40) $\chi^2=0,001$, p=0,978, OR=1,05 (0,54–2,03) |

ред резус-негативних дітей відмічено інший розподіл: A (II) > B (III) > 0 (I) > AB (IV) — у здорових новонароджених та 0 (I) > A (II) = AB (IV) > B (III) — у новонароджених із синдромом ЗВУР.

Таким чином, у вибірці дітей із синдромом ЗВУР найбільше було носіїв антигенів 0 (I) Rh⁻, 0 (I) Rh⁺ та A (II) Rh⁺. Однак достовірну перевагу мали новонароджені з фенотипом 0 (I) Rh⁺.

Виявлення відносного ризику розвитку ЗВУР залежно від антигенів АВ0 проти контролю проводилося окремо для осіб чоловічої та жіночої статі (табл. 3). Як видно з даних табл. 3, у дівчаток найсуттєвіші асоціації встановлено між ЗВУР та A (II) порівняно з носіями антигенів B (III). Дещо менший відносний ризик мали особи з 0 (I) порівняно з B (III) та A (II) порівняно з AB (IV). Високий відносний ризик зберігався у дівчаток із ЗВУР з 0 (I) порівняно з B (II) та AB (IV). У хлопчиків найвищий ризик виникнення ЗВУР пов'язаний із фенотипом B (III) та 0 (I) проти AB (IV). На відміну від дівчаток, хлопчики з фенотипом A (II) не мали ризику захворіти на ЗВУР. Аналізом асоціацій між носіями груп крові системи Rh і ЗВУР

виявлено більшу ймовірність виникнення синдрому у резус-позитивних хлопчиків порівняно з резус-негативними. У дівчаток такої закономірності не відмічено.

Закономірним продовженням роботи було виявлення асоціацій між антигенами груп крові систем АВ0 і Rh та ЗВУР (табл. 4). Найбільший ризик виникнення ЗВУР був у резус-

позитивних дівчаток з фенотипами A (II) порівняно з B (III) і AB (IV). Серед резус-негативних дівчаток величина відносного ризику розвитку даної патології була найбільшою при фенотипі 0 (I) порівняно з AB (IV), а також при A (II) порівняно з AB (IV) та B (III). У хлопчиків найбільший ризик виникнення ЗВУР пов'язаний з фенотипами 0 (I) Rh⁺ та B (III) Rh⁺

Таблиця 3

Асоціації між антигенами груп крові системи АВ0 і симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

| Порівнювані групи, система АВ0 | Величина відносного ризику порівняно з контролем | |
|---|--|----------|
| | Дівчатка | Хлопчики |
| 0 : A | 0,68 | 1,85 |
| 0 : B | 1,65 | 0,89 |
| 0 : AB | 1,34 | 3,92 |
| A : 0 | 1,37 | 0,54 |
| A : B | 2,44 | 0,49 |
| A : AB | 1,37 | 2,13 |
| B : AB | 0,77 | 4,38 |
| Система резус Rh ⁺ : Rh ⁻ | 0,96 | 1,10 |

Таблиця 4

Асоціації між антигенами груп крові систем АВ0, Rh і симетричним варіантом синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку

| Порівнювані групи, системи АВ0 і Rh | Величина відносного ризику порівняно з контролем | |
|--|--|----------|
| | Дівчатка | Хлопчики |
| 0 Rh ⁺ : A Rh ⁺ | 0,71 | 2,07 |
| 0 Rh ⁺ : B Rh ⁺ | 1,22 | 1,01 |
| 0 Rh ⁺ : AB Rh ⁺ | 1,39 | 7,34 |
| A Rh ⁺ : B Rh ⁺ | 2,59 | 0,49 |
| A Rh ⁺ : AB Rh ⁺ | 1,96 | 3,54 |
| B Rh ⁺ : AB Rh ⁺ | 0,75 | 7,25 |
| 0 Rh ⁻ : A Rh ⁻ | 0,48 | 0,85 |
| 0 Rh ⁻ : B Rh ⁻ | 1,01 | 0,44 |
| 0 Rh ⁻ : AB Rh ⁻ | 4,36 | 3,22 |
| A Rh ⁻ : B Rh ⁻ | 2,09 | 0,52 |
| A Rh ⁻ : AB Rh ⁻ | 2,25 | 0,72 |
| B Rh ⁻ : AB Rh ⁻ | 1,07 | 1,3 |



порівняно з АВ (IV) Rh⁺. Меншу ймовірність формування ЗВУР встановлено для носіїв фенотипу А (II) Rh⁺ порівняно з АВ (IV) Rh⁺. Серед резус-негативних хлопчиків найвищий показник відносного ризику виникнення ЗВУР зареєстровано у носіїв 0 (I) порівняно з АВ, як і у дівчаток. Статевий диморфізм за генетичною схильністю до синдрому ЗВУР полягав у найвищому генетичному ризику (7,25) у резус-позитивних хлопчиків з фенотипом В (III) порівняно з АВ (IV), у дівчаток з таким фенотипом відносний ризик не визначався. У резус-позитивних хлопчиків для фенотипів 0 (I) та А (II) порівняно з АВ (IV) величина відносного ризику була відповідно у 5,28 та 1,80 разу більшою, ніж у дівчаток.

Таким чином, отримані дані засвідчили, що резус-позитивні дівчатка з фенотипами 0 (I) та В (III) і резус-негативні дівчатка з фенотипом 0 (I) можуть бути резистентними до ЗВУР. Серед хлопчиків, які є носіями антигенів А (II) Rh⁺ і Rh⁻ та 0 (I) Rh, не виявлено схильності до формування ЗВУР.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у виявленні молекулярно-генетичних маркерів формування синдрому ЗВУР.

Висновки

1. За антигенами груп крові системи АВ0 серед новонароджених із синдромом ЗВУР переважали у 1,80 разу фенотипи АВ (IV) порівняно зі здоровими новонародженими ($\chi^2=19,37$; $p=0,0001$). Більшу ймовірність розвитку синдрому ЗВУР мали резус-позитивні хлопчики, ніж резус-негативні.

2. Серед новонароджених із синдромом ЗВУР достовірну перевагу мали носії фенотипу 0 (I) Rh⁺ ($\chi^2=7,47$ $p=0,006$). Найвищий відносний ризик формування синдрому ЗВУР виявлено у 0 (I) Rh⁺ хлопчиків і 0 (I) Rh⁻ дівчаток порівняно з новонародженими з АВ (IV).

3. Резистентними до ЗВУР можуть бути дівчатка з фенотипами 0 (I) Rh⁺ і В (III) Rh⁺ та 0 (I) Rh⁻; хлопчики — А (II) Rh⁺ і 0 (I) Rh⁻.

ЛІТЕРАТУРА

1. Макаров О. В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии / О. В. Макаров, П. В. Козлов, Д. В. Насырова // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2003. – № 6. – С. 18–22.

2. Клімов В. А. Корекція ендотеліальної дисфункції при синдромі затримки розвитку плода / В. А. Клімов // Нова медицина. – 2005. – № 5. – С. 66–69.

3. Чернюк Н. В. Значення генотипічних і фенотипічних маркерів для визначення спадкової схильності до розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Н. В. Чернюк // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 51–55.

4. Алтухов Ю. П. Генетические процессы в популяциях / Ю. П. Алтухов. – М. : Академкнига, 2003. – 431 с.

5. Балановская Е. В. Русский генотип на русской равнине / Е. В. Балановская, О. П. Балановский. – М. : Луч, 2007. – 416 с.

6. Наследственные болезни : нац. руководство / под. ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 936 с.

7. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П. Н. Бабич, А. В. Губенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2003. – Т. 32, № 4. – С. 138–144.

8. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Губенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113–119.

REFERENCES

1. Makarov O.V., Kozlov P.V., Nasyrova D.V. Fetal growth retardation syndrome: modern approaches to pharmacotherapy. *Rosiytskyi vestnik akushera-ginekologa*. 2003; 6: 18-22.

2. Klimov V.A. Correction of endothelial dysfunction at intrauterine

growth retardation syndrome. *Nova medytsyna* 2005; 5: 66-69.

3. Cherniuk N.V. Importance of genotypic and phenotypic markers for the determination of genetic predisposition to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Bukovynskyi meduchnyi visnyk* 2008; 12 (3); 51-55.

4. Altukhov Yu.P. Genetic processes in populations. Moscow, Akademkniga, 2003. 431 p.

5. Balanovskaya Ye.V., Balanovskiy O.P. Russian gene pool on Russian plain. Moscow, Luch, 2007. 416 p.

6. Bochkova N.P., Hinter E.K., Puzyriov V.P. (ed.) Hereditary diseases: national guide. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 936 p.

7. Babich P.N., Hubenko A.V., Lapach S.N. Modern statistical methods in the practice of clinical investigations. Second report. Use of c-square criterion. *Ukr. Med. Chasopys* 2003; 32 (4): 138-144.

8. Babich P.N., Hubenko A.V., Lapach S.N. Modern statistical methods in the practice of clinical investigations. Third report. Odds ratio: concept, evaluation, interpretation. *Ukr. Med. Chasopys* 2005; 2 (46): 113-119.

Надійшла 10.02.2014



Т. В. Мироненко, С. А. Федорковский, С. Г. Стасюк, К. В. Корниенко

ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»,
Луганск, Украина

УДК 616.133-07:[616.831+616.716]-001
Т. В. Мироненко, С. А. Федорковский, С. Г. Стасюк, К. В. Корниенко
ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Изменение кровотока в головном мозге является одним из факторов развития неврологических расстройств у пациентов с перенесенной легкой черепно-мозговой травмой. Это объясняется тем, что в результате нарушения кровоснабжения головного мозга происходят изменения, в первую очередь, в структурах лимбико-ретикулярного комплекса. В случаях сочетания легкой черепно-мозговой травмы с поражением лицевого черепа выраженность внутримозговых гемодинамических расстройств усиливается за счет повреждения мягких тканей лица, переломов костных образований, повреждения глазных яблок. При этом важную роль играют нарушения ауторегуляторных механизмов мозгового кровоснабжения, периферические вазогенные реакции в зоне лица. Степень тяжести перенесенной черепно-мозговой травмы не всегда ассоциируется со степенью изменения кровотока. Случаи нарушения кровотока были выявлены и при легкой степени тяжести полученной черепно-мозговой травмы, а также при ее сочетании с травмой лицевого черепа. Своевременно начатое лечение уменьшает риск развития последствий легкой черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: доплерография сонных артерий, неврологические нарушения, легкая черепно-мозговая травма.

UDC 616.133-07:[616.831+616.716]-001
T. V. Mironenko, S. A. Fedorkovsky, S. G. Stasyuk, K. V. Kornienko
DOPPLER SIGNS OF BLOOD FLOW IN THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS AFTER MILD CRANIOCEREBRAL TRAUMA COMBINED WITH FACIAL SKULL INJURY AT THE ACUTE PHASE
SI "Lugansk State Medical University", Lugansk, Ukraine

Introduction. Change in blood flow in the brain is one of the factors in the development of neurological disorders in patients who had mild traumatic brain injury. As a result of circulatory disorders of the brain, changes occur primarily in the structures of limbic-reticular complex. In cases where a combination of mild traumatic brain injury with a lesion of the facial skull, the severity of intracranial hemodynamic disorders is enhanced by damage to the soft tissues of the face, fractures of bone formation, damage to the eyeball. At the same time, an important role is played by disorders of the autoregulatory mechanisms of cerebral circulation, peripheral vasogenic reaction in the facial area.

Degree of severity of the traumatic brain injury is not always associated with the degree of changes in blood flow. Cases of impaired blood flow were identified and obtained mild traumatic brain injury, as well as when it is combined with the trauma of the facial skull. Timely treatment reduces the risk of the consequences of mild craniocerebral trauma.

Key words: Doppler of the carotid arteries, neurological disorders, mild craniocerebral trauma.

Вступление

Легкая черепно-мозговая травма — одна из наиболее частых форм среди черепно-мозговых повреждений. В последние годы все больше вни-

мания уделяют именно этой проблеме. Ее актуальность связана, в первую очередь, с ежегодным приростом числа лиц, которые перенесли черепно-мозговую травму. Около 40 % пострадавших обра-

щаются по поводу сочетанной травмы головы с повреждением лицевого черепа и требуют госпитализации [2; 4].

Рост последствий сочетанной черепно-мозговой травмы, особенно у лиц молодого и



среднего возраста, приводит к снижению качества жизни и трудоспособности. Большинство авторов единодушны в том, что перенесенная черепно-мозговая травма, даже легкой степени, далеко не всегда проходит бесследно, а тем более сочетанная с повреждением лицевого черепа. Те или иные последствия травмы могут проявляться как в подостром периоде, так и впервые через много лет после нее [3; 7; 9; 13].

Вследствие легкой черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ) в головном мозге развиваются обратимые ультрацитохимические, биомикроскопические процессы, которые проявляются морфологически в остром периоде в виде участков асинапсии в мозговой ткани и обуславливают развитие неврологических и нейропсихологических симптомокомплексов, возникающих в разные временные интервалы посттравматического периода.

Наряду со структурными нарушениями, происходят изменения церебральной сосудистой циркуляции той или иной степени выраженности. По степени кровоснабжения головного мозг занимает ведущее место в организме, это объясняется высоким уровнем метаболизма в нем, который требует постоянных энергетических затрат. Компенсаторные возможности головного мозга в условиях ишемии весьма ограничены. Известно, что прекращение или значительное снижение мозгового кровотока на несколько минут приводит к определенным метаболическим, ишемическим изменениям, что может вносить свой вклад в развитие неврологических расстройств [5; 8; 12].

Именно нарушение кровоснабжения головного мозга — один из важных патогенетических факторов в развитии неврологической симптоматики после перенесенной черепно-мозговой травмы. Проявление

этих нарушений столь очевидно, что на них, в той или иной степени, фиксируют свое внимание многие исследователи [6; 15].

Важную роль в раскрытии значения сосудистых нарушений как патогенетического фактора черепно-мозговой травмы сыграли исследования Ricker (1919), в которых автор указывает, что в ответ на травму возникает расширение сосудов головного мозга, затем их спазм, а в дальнейшем (вследствие паралича сосудов-двигателей) — вторичное расширение, обуславливающее замедление тока крови, вплоть до полного стаза. Поддерживая основные положения отмеченной выше концепции Ricker, было отмечено, что расстройства кровообращения имеют первостепенное значение в клинике и патологической анатомии травматической болезни головного мозга [10; 13; 14]. Более выраженные изменения мозгового кровотока происходят и при ЛЧМТ, сочетанной с повреждением лицевого черепа, поскольку страдают несколько сосудистых бассейнов одновременно и возникает дополнительный патогенный фактор, усиливающий церебральную вазоконстрикцию — выраженный и стойкий прозопалгический синдром.

Один из распространенных и доступных методов, позволяющих выявить нарушения кровоснабжения головного мозга, — ультразвуковая доплерография (УЗДГ), которая дает высокую информативность при определении наличия и степени выраженности окклюзирующего поражения магистральных артерий, в частности сонных артерий, диагностирующая артерио-венозные мальформации, ангиоспазмы [1; 11]. Допплерография — неинвазивный и безболезненный метод исследования, что положительно сказывается на психологии пациентов при исследовании.

Цель работы — определить особенности изменений кровотока у пациентов с неврологическими нарушениями после перенесенной ЛЧМТ, сочетанной с повреждениями лицевого черепа в остром периоде.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 50 пациентов в возрасте ($20,8 \pm 6,2$) лет после перенесенной ЛЧМТ, сочетанной с повреждением лицевого черепа. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы. В каждой группе учитывали степень выраженности вегетативной дисфункции, поскольку она была доминирующей в клинике заболевания. В контрольную группу вошло 20 относительно здоровых людей.

Среди 50 обследованных пациентов, как стало известно из анамнеза, только 36 человек обратились за медицинской помощью в первые дни травмы, 11 пациентов отказались от предложенного лечения, а 3 пострадавших лечились на дому самостоятельно. Следствием отказа от лечения явилось то, что возник дополнительный фактор риска развития последствий перенесенной сочетанной черепно-мозговой травмы (в частности, стойкая вегетативная дисфункция), а также расстройства кровоснабжения головного мозга. При обращении этих же пациентов за медицинской помощью по истечении нескольких дней, с дальнейшим получением адекватной квалифицированной помощи, отмечался регресс симптоматики и снижение случаев нетрудоспособности. Такая взаимосвязь прослеживалась у пациентов с перенесенной ЛЧМТ, сочетанной с повреждениями лицевого черепа. Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что чем раньше на-



часто лечение черепно-мозговой травмы, тем меньше риск развития ее последствий.

В первую группу обследуемых вошло 20 пациентов с ушибом головного мозга I степени, который сочетался с повреждениями лицевого черепа. Во вторую группу вошли 30 пострадавших с сотрясением головного мозга, комбинированным также с травмой лицевого черепа.

Повреждения лицевого черепа наблюдались у всех пострадавших и были представлены множественными ушибами мягких тканей лица, переломами глазниц, повреждениями костей носа, верхней и нижней челюсти.

В процессе наблюдения за пациентами были использованы традиционные клинико-неврологические, инструментальные (УЗДГ экстра- и интракраниальных сосудов), статистические методы исследования. Обследование проводили в остром периоде ЛЧМТ (первые 6–7 дней).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди объективных симптомов заболевания у обследуемых обеих групп наблюдались головная боль (79 %), головокружение (65 %), лицевая боль (72 %), неустойчивое артериальное давление (52 %), нарушение сна (47 %), дрожь в конечностях (33 %), снижение обоняния (20 %), зрения (11 %), слуха (8 %).

Среди объективных симптомов заболевания у пациентов обеих групп выявлены: общемозговой синдром (74,5 %), вегетативная дисфункция (88,0 %), вестибуло-атактический синдром (32,6 %), снижение функции черепных нервов — обонятельного, зрительного, тройничного, лицевого, вестибуло-кохлеарного (39,0 %), легкие глазодвигательные расстройства (21,0 %), проявления церебрастенического синдрома (92,0 %).

В первой группе, состоящей из 20 пациентов с комбинированной лицевой травмой, у 19 пациентов наблюдались выраженные вегетативные нарушения преимущественно перманентного характера. Во второй группе, состоящей из 30 лиц с перенесенным сотрясением головного мозга и лицевой травмой, было 27 пациентов с выраженной вегетативной дисфункцией, причем в этой группе преобладали больные с пароксизмальным типом течения вегетативных расстройств (рис. 1).

Всем пациентам было проведено доплерографическое обследование сонных артерий. В первой группе из 20 пациентов у двух была выявлена легкая извитость сонных артерий с усилением кровотока. В 18 наблюдениях при доплерографическом обследовании обнаружены признаки ангиоспазма.

Во второй группе обследуемых у 6 из 30 пострадавших отмечалась извитость внутренних сонных артерий, у трех пациентов — изменение кровотока (усиление кровотока). Нами обнаружена определенная зависимость между характером ЛЧМТ и выраженностью вегетативных расстройств, а также изменениями мозговой гемодинамики.

Так, при ушибе головного мозга, по данным УЗДГ, преобладали явления вазоспазма со стороны внутримозговых сосудов. При пароксизмальном характере вегетативных расстройств преобладали явления усиления или ослабления внутримозгового кровотока на фоне изгиба общей сонной артерии или извитости сонных артерий (рис. 2, 3).

Изменения линейных и объемных показателей кровотока в сонных артериях за счет усиления или ослабления кровотока у пациентов с перенесенной комбинированной черепно-мозговой травмой представлены в табл. 1.

В контрольной группе при проведении доплерографического исследования сонных артерий отклонений от нормы выявлено не было.

Акустический сигнал общей сонной артерии был достаточно резкий, он несколько смягчался в области бифуркации в связи с расширением сосуда. В табл. 2 представлены основные доплерографические показатели кровотока в общих сонных артериях.

По представленным в табл. 1 и 2 данным с указанием линейных и объемных показателей кровотока можно предположить, что изменение кровотока

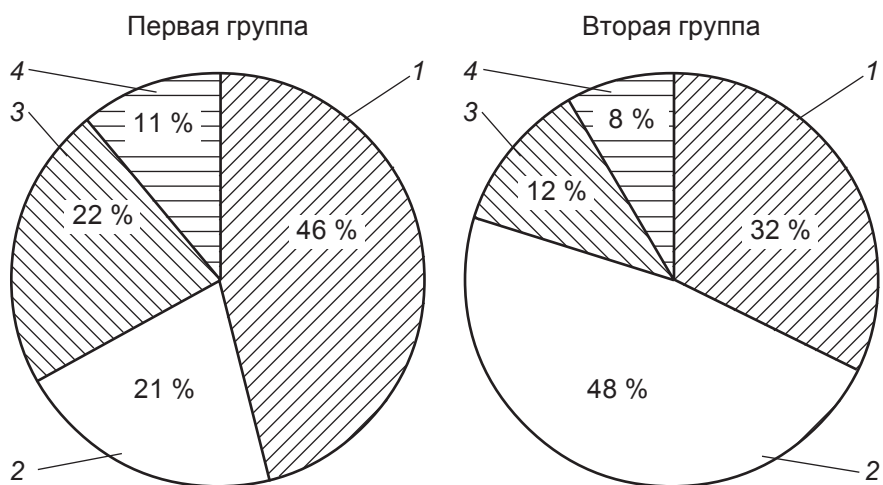


Рис. 1. Вегетативная дисфункция у обследованных пациентов: 1 — перманентные; 2 — пароксизмальные; 3 — смешанные; 4 — периферические



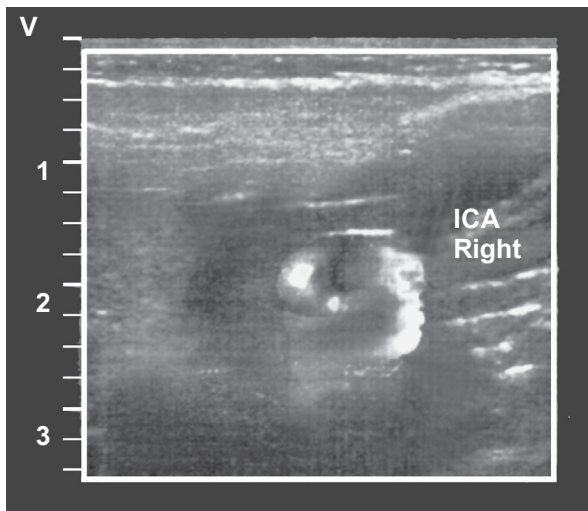


Рис. 2. Петлеобразная патологическая извитость внутренней сонной артерии

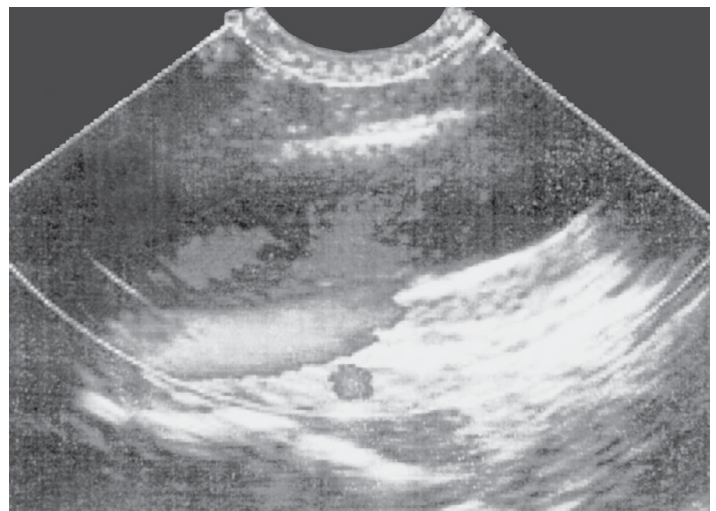


Рис. 3. Скан с нормальным расположением и размерами внутренней сонной артерии

Таблица 1
Средние линейные и объемные показатели кровотока в сонных артериях у пациентов с перенесенной комбинированной черепно-мозговой травмой

| Показатели | Общая сонная артерия | |
|-----------------|----------------------|----------------------|
| | усиление кровотока | ослабление кровотока |
| Диаметр, мм | До 6,0 | До 6,0 |
| V_{ps} , см/с | 120 | 53,2 |
| V_{ed} , см/с | 20 | 17 |
| TAV, см/с | 41 | 24 |
| TAMX, см/с | 32 | 21 |
| RI | 1,02 | 0,5 |
| PI | 2,47 | 1,4 |

Таблица 2
Линейные и объемные показатели кровотока в сонных артериях у практически здоровых людей, М±m

| Показатели | Значение |
|----------------------|-----------|
| Общая сонная артерия | |
| Диаметр, мм | 5,3±0,1 |
| V_{ps} , см/с | 72,6±5,7 |
| V_{ed} , см/с | 18,3±5,2 |
| TAV, см/с | 38,8±6,5 |
| TAMX, см/с | 28,7±6,8 |
| RI | 0,75±0,07 |
| PI | 2,05±0,5 |

тока в сонных артериях может быть следствием перенесенной черепно-мозговой травмы.

Учитывая полученные нами результаты, можно также предположить, что нарушение кровотока не всегда, но является одним из факторов развития вегетативной дисфункции. Это объясняется тем, что в результате нарушения кровоснабжения головного мозга происходят изменения в структурах лимбико-ретикулярного комплекса, наиболее чувствительных к травматическим воздействиям. При этом важную роль играют нарушения ауторегуляторных механизмов мозгового кровоснабжения, которые потенцируются усиленными афферентными болевыми импульсами на фоне поврежденного лицевого черепа.

Более выраженные вегетативные нарушения, протекающие с пароксизмальными состояниями, характеризуются, по данным УЗДГ, разнонаправленными изменениями мозговой гемодинамики. При перманентном типе вегетативных нарушений наблюдается тенденция к церебральному вазоспазму.

Выявленные нами изменения гемодинамики в сонных артериях можно объяснить тем, что при перенесенной ЛЧМТ происходит, в определенной

степени, нарушение кровоснабжения головного мозга, выраженность которого усугубляется при сочетании ее с повреждением лицевого черепа.

Заключение

Перенесенная ЛЧМТ, сочетанная с повреждением лицевого черепа в остром периоде, приводит к изменению внутримозгового кровотока, преимущественно в каротидном сосудистом бассейне. Степень тяжести комбинированной УЗДГ оказывает влияние на выраженность внутримозговых гемодинамических расстройств, ускоряя и замедляя кровотоки в сонных артериях, формируя вазоспазм и извитость артерий. Указанные изменения внутримозговой гемодинамики представляют фактор риска для формирования стойких вегетативных нарушений в восстановительном и отдаленном периодах заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Допплерография магистральных сосудов шеи* : учеб. пособие / Р. Я. Абдуллаев, В. И. Калашников, В. Г. Марченко [и др.]. – Х. : Новое слово, 2008. – С. 48.

2. *Алексеевко Ю. В. Легкая черепно-мозговая травма* / Ю. В. Алексеевко. – Витебск : Изд-во ВМГУ, 2011. – 155 с.

3. *Бабина Л. М. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы* / Л. М. Бабина, В. В. Артуманова,



И. И. Иорданова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 4. – С. 29–31.

4. *Діагностика та лікування легкої черепно-мозкової травми: метод. рекомендації / за ред. В. М. Башковського.* – Чернівці, 2004. – 14 с.

5. *Казимірко Н. К.* Черепно-мозкова травма. Гострий і віддалений період (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми) / Н. К. Казимірко, Т. В. Мироненко, М. П. Смирнова. – Луганськ, 2010. – 115 с.

6. *Коновалов А. Н.* Черепно-мозговая травма: клин. руководство / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – М., 2001. – Т. 2. – 549 с.

7. *Мироненко Т. В.* К вопросу о патогенезе последствий легкой черепно-мозговой травмы / Т. В. Мироненко, М. П. Смирнова, С. Н. Казарцева // *Загальна патологія та патологічна фізіологія.* – 2007. – № 6. – С. 40–47.

8. *Померанцева О. В.* Отдаленные последствия закрытой черепно-мозговой травмы / О. В. Померанцева // *Український медичний часопис.* – 2004. – № 2140. – С. 40–52.

9. *Тайцлин В. И.* Закрытая черепно-мозговая травма и ее последствия / В. И. Тайцлин // *Международный медицинский журнал.* – 2002. – № 1/2. – С. 58–62.

10. *Шунина Н. В.* Допплерографические особенности кровотока в сонных артериях у пациентов с нарушениями сна после перенесенной черепно-мозговой травмы / Н. В. Шунина, А. И. Романенко // *Український вісник психоневрології.* – 2011. – Т. 19, вип. 3 (68). – с. 28–30.

11. *Clients perspectives on problems many years after traumatic brain injury / S. Dean, A. Colantonio, G. Ratcliff, S. Chase // Psychological Reports.* – 2000. – Vol. 86, N 2. – P. 653–658.

12. *Factors influencing failure to return to work due to traumatic brain in-*

jury / A. I. Greenspan, J. M. Wrigley, M. Kresnow [et al.] // Ibid. – 1996. – Vol. 10, N 3. – P. 207–218.

13. *Langlois J. A.* Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths / J. A. Langlois, W. Rutland-Brown, K. E. Thomas. – Atlanta Ga, 2006. – 55 p.

14. *Neurosurgery: Selected Textures: The manual is intended for students and interns of Higher Medical Educational Establishment of the IIIrd–IVth levels of accreditation using English.* – Odessa: The Odessa State Medical University, 2003. – 287 p.

15. *Prediction of employment outcome one to three years following traumatic brain injury (TBI) / K. Gollaher, W. High, M. Sherer [et al.] // Brain Injury.* – 1998. – Vol. 12, N 4. – P. 255–263.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Ya., Kalashnikov V.Y., Marchenco V.G. et al. Dopplerography of great vessels of the neck. Nauch. Posobie. Kharkiv, Novoe slovo, 2008. p. 48.

2. Alekseenko Yu.V. Mild cranial trauma. Vitebsk, Izd. VMGU, 2011. 155 p.

3. Babina L.M., Artumanova V.V., Iordanova I. I. Consequences of cranio-cerebral trauma. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakov* 2001; 101 (4): 29-31.

4. Bashkovskiy V.M. (ed.) Diagnostics and medical treatment of mild cranio-cerebral trauma. Method. recommend. Chernivtsi, 2004. 14 p.

5. Kazimirko N.K., Mironenko T.V., Smirnova M.P. Cranial-cerebral trauma. Acute and remote period (clinical-diagnostic and therapeutic algorithms). Lugansk, 2010. 115 p.

6. Konovalov A.N., Likhтерman L.B., Potapov A.A. Craniocerebral trauma: Klinich. rukovodstvo. Moscow, 2001; 2. 549 p.

7. Mironenko T.V., Smirnova M.P., Kazartseva S.N. About the question of consequences of mild craniocerebral trauma. *Zagalna patologia i patologichna fiziologia* 2007; 6: 40-47.

8. Pomerantseva O.V. Remote consequences of craniocerebral trauma. *Ukrainsk. med. chasopys* 2004; 2140: 40-52.

9. Taytslin V.I. Closed craniocerebral trauma and its consequences. *Mezhdunar. med. zhurnal* 2002; 1/2: 58-62.

10. Shunina N.V., Romanenko A.I. Dopplerographic features of blood flow of carotic arteries in patients with disturbed sleep after craniocerebral trauma. *Ukrainsk. visnyk psihonevrologii.* 2011; 19, iss. 3 (68): 28-30.

11. Dean S., Colantonio A., Ratcliff G., Chase S. Clients perspectives on problems many years after traumatic brain injury. *Psychological Reports* 2000; 86 (2): 653-658.

12. Greenspan A.I., Wrigley J.M., Kresnow M., et al. Factors influencing failure to return to work due to traumatic brain injury. *Ibid.* 1996; 10 (3): 207-218.

13. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Thomas K.E. Traumatic brain injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. Atlanta Ga, 2006. 55 p.

14. *Neurosurgery: Selected Textures: The manual is intended for students and interns of Higher Medical Educational Establishment of the IIIrd–IVth levels of accreditation using English.* Odessa, The Odessa State Medical University, 2003. 287 p.

15. Gollaher K., High W., Sherer M., et al. Prediction of employment outcome one to three years following traumatic brain injury (TBI). *Brain Injury* 1998; 12 (4): 255-263.

Поступила 13.02.2014

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко

ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ CYP2E1

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА CYP2E1

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью данной работы было изучение особенностей туберкулеза легких согласно клеточному составу периферической крови и биохимическим маркерам крови в зависимости от генотипа цитохрома P-450 2E1 (CYP2E1). Проведен анализ медицинских карт 86 больных, получивших стационарное лечение в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 г.



В начале и при завершении стационарного лечения больные с генотипом *CC* имели более высокие биохимические показатели, в частности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы и гамма-глутамилтрансферазы, чем больные с генотипами *CD*, *DD*, что свидетельствует о высоком риске поражения печени в группе *CC*. Также у больных с генотипом *CC* наблюдалась более высокая концентрация диеновых конъюгатов и более низкая активность ката-лазы, чем у пациентов с генотипами *CD*, *DD*.

Ключевые слова: туберкулез, *CYP2E1*, печень.

UDC: [615+577.21]:616-002.5:615.28

P. B. Antonenko

LABORATORY INDICES IN THE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS ACCORDING TO *CYP2E1* GENOTYPE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

It is known that the efficiency of treatment of numerous diseases, including pulmonary tuberculosis (TB) largely depends on the genetic characteristics of a person, for example from the polymorphism of genes of xenobiotics detoxification. Among them there is an important gene of cytochrome P-450 2E1 (*CYP2E1*) — an enzyme that participate in metabolism of the most effective antituberculosis drug isoniazid. The aim of present work was to detect the peculiarities of pulmonary tuberculosis (TB) according on cellular content of cells count and biochemical markers in the blood depending on *CYP2E1* genotype in Odessa regional antituberculous dispensary in 2012 year.

At the end of in-patient treatment individuals with *CC*, *CD* genotype had lower level of hemoglobin and higher amount of leucocytes, and higher level of erythrocyte sedimentation rate. At the beginning as well as at the end of hospital phase treatment patients with *CC* genotype had higher level of biochemical indices like alanine aminotransferase (AlAT), aspartate aminotransferase (AsAT) and gamma glutathamile transferase than patients with *CD*, *DD* genotypes that exhibited higher risk of liver disturbances in *CC* group. For instance, at the end of in-patient treatment in the individuals with *CC* genotype the level of AlAT, AsAT was higher by 49.5 % ($p < 0.001$) and 23.9 % ($p = 0.003$) correspondently than in the individuals with *CD*, *DD* genotypes. That also correlates with higher concentration of dyene conjugates and lower activity of catalase in patients with *CC* genotype relatively to patients with *CD*, *DD* genotype.

Key words: tuberculosis, *CYP2E1*, liver.

За період 2006–2011 рр. захворюваність на всі форми активного туберкульозу в Україні достовірно зменшилася на 19,2 % — з 83,2 до 67,2 на 100 тис. населення [1]. Водночас кількість хворих із резистентним туберкульозом зростає — частота первинної хіміо-резистентності становить від 7 до 25 % хворих у різних регіонах, а вторинна резистентність сягає 75 %, що зумовлює відсутність поліпшення ефективності лікування [2].

Відомо, що ефективність лікування багатьох захворювань, їх перебіг і наслідки значною мірою залежать від генетичних особливостей людини, зокрема від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків [3; 4]. Серед останніх є і ген цитохрому P-450 2E1 (*CYP2E1*) — ферменту, який бере участь у метаболізмі найбільш ефективного протитуберкульозного препарату ізоніазиду [4]. Тому поліморфізм цього гена може впливати на концентрацію ізоніазиду й ефективність хіміотерапії туберкульозу. У попередніх роботах нами було показано, що поліморфізм іншого ге-

на біотрансформації цього препарату визначає концентрацію ізоніазиду і наслідки лікування [5; 6]. Тому наступним етапом стало вивчення ефективності лікування хворих на туберкульоз з урахуванням генотипу *CYP2E1*.

Мета роботи — визначити особливості динаміки перебігу туберкульозу легенів залежно від поліморфізму *CYP2E1* згідно з клітинним складом периферичної крові та біохімічними показниками крові.

Матеріали та методи дослідження

Був проведений аналіз медичних карт 86 хворих на туберкульоз легенів, що вперше діагностований, на початку і наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері у 2012 р., з яких 40 (46,5 %) жінок і 46 (53,5 %) чоловіків. Вік хворих становив від 18 до 73 років (середній вік — 35,9 року). Усі хворі на туберкульоз отримували стандартну терапію, включаючи ізоніазид, згідно з наказом МОЗ України № 384 від 9.06.2006 р. [7]. Визначали кількість еритроцитів,

лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, рівень гемоглобіну, середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), проводили печінкові проби (загальний білірубін, аланінаміно-трансфераза (АлТ), аспартат-амінотрансфераза (АсТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ)).

Генотип *CYP2E1* у хворих на туберкульоз було визначено на початку лікування. ДНК-матеріал був екстрагований з крові хворих на туберкульоз із використанням набору ДНК-сорбБ (АмпліСенс, Російська Федерація). Визначення генотипу *CYP2E1* було проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і ендонуклеазного аналізу [8; 9]. Для цього визначали наявність мутації в 6-му інтроні і 5-му у фланкуючому регіоні за допомогою відповідних ферментів ендонуклеаз *DraI* and *RsaI*. Рівень дієнових кон'югатів (ДК) визначали у сироватці крові з використанням гептан-ізопропілового спирту з подальшим вимірюванням на СФ-46 при довжині хвилі 233 нм на початку лікування [10]. Активність



каталази вивчали в сироватці крові з застосуванням перекису водню і молібдату амонію та подальшим вимірюванням на СФ-46 при довжині хвилі 410 нм [11]. Потім обчислювали інтегральний показник — антиоксидантний індекс як відношення активності каталази до вмісту ДК. Розрахунок фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми "Primer Biostatistica".

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до генотипу *CYP2E1*, із 86 пацієнтів 84 (97,7 %) не мали мутацій у 5-фланкуючому регіоні (генотип *c1/c1*), решта — 2 (2,3 %) пацієнти мали один мутований алель (генотип *c1/c2*). Щодо інтрону 6, то більшість хворих, а саме 74 (86,0 %), не мали мутацій у цій ділянці (генотип *CC*), 11 хворих (12,8 %) мали один мутований алель (генотип *CD*), 1 (1,2 %) хворий мав обидва мутованих алеля (генотип *DD*). Обидва хворих з мутацією в 5-фланкуючому регіоні також мали мутацію у 6-му інтроні. У подальшому для зручності ми виділили окремо групу хворих, які не мали мутацій у 6-му інтроні (генотип *CC*), і групу хворих, які мали мутації у вказаному локусі (генотипи *CD*, *DD*). Після завершення стаціонарного лікування у 2 (16,7 %) хворих із генотипом *CD*, *DD* було знято діагноз туберкульозу легень і встановлено діагноз раку легень. Серед хворих із генотипом *CC* жодного випадку раку легень не виявлено, генотип хворому не було встановлено, тобто генотип *CD*, *DD* частіше асоціювався з розвитком раку легень, ніж генотип *CC* ($p < 0,05$; $\chi^2 = 14,63$ при критичному значенні в даному випадку і далі 3,84). Також у одного хворого з кожної групи діагноз туберкульозу легень було замінено на діагноз пневмонії. Отже, наприкінці стаціонарного лікування діагноз туберкульозу легень залишився у 73 хворих з генотипом *CC* і 9 хворих з генотипом *CD*, *DD*.

Саме медичні карти цих хворих були залучені для подальшої статистичної обробки.

На початку лікування кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну та МСНС вірогідно не відрізнялися між групами хворих на туберкульоз з різним генотипом *CYP2E1* ($p > 0,05$) (табл. 1, рис. 1).

Також майже не відрізнялися кількість та формула лейко-

цитів у периферичній крові між носіями різних генотипів *2E1*. Водночас серед носіїв генотипу *CC* децю вищим був рівень лейкоцитів у периферичній крові та нижчим показник ШОЕ, ніж у пацієнтів з генотипом *CD*, *DD* (табл. 2). У 29,5 % пацієнтів з генотипом *CC* і третини хворих з генотипом *CD*, *DD* діагностовано лейкоцитоз у периферичній крові; 62,3 % пацієнтів з ге-

Таблиця 1

Показники «червоної крові» та швидкість осідання еритроцитів залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean±SEM

| Група | Кількість еритроцитів, Т/л | Гемоглобін, г/л | МСНС | ШОЕ |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| На початку лікування | | | | |
| <i>CC</i> , n=73 | 4,72±0,04 | 122,90±1,51 | 275,62±0,98 | 22,56±1,62 |
| <i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9 | 4,76±0,06 | 120,00±2,61 | 274,14±1,42 | 25,00±2,34 |
| Після стаціонарного лікування | | | | |
| <i>CC</i> , n=73 | 4,69±0,05 | 125,05±1,42 | 285,41±2,64 [#] | 9,80±0,80 [#] |
| <i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9 | 4,77±0,12 | 116,43±2,78 [*] | 274,57±3,04 [*] | 12,00±2,38 [#] |

Примітка. У табл. 1–3: * — $p < 0,05$ щодо відповідної групи з генотипом *CC*; # — $p < 0,05$ щодо відповідної групи на початку лікування.

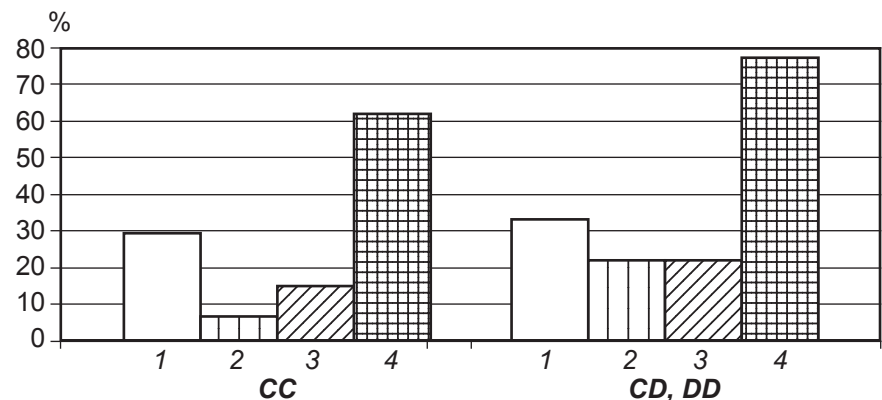


Рис. 1. Кількість хворих із патологічними зрушеннями у периферичній крові на початку стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*. На рис. 1, 2: 1 — лейкоцитоз; 2 — відносний лімфоцитоз; 3 — відносний гранулоцитоз; 4 — підвищена ШОЕ

Таблиця 2

Показники «білої крові» залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean±SEM

| Група | Кількість лейкоцитів, Г/л | Лімфоцити, % | Моноцити, % | Гранулоцити, % |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------|-------------------------|
| На початку лікування | | | | |
| <i>CC</i> , n=73 | 8,15±0,23 | 29,87±0,78 | 4,96±0,14 | 64,69±0,83 |
| <i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9 | 7,39±0,54 | 31,01±1,92 | 4,76±0,37 | 64,21±1,98 |
| Після стаціонарного лікування | | | | |
| <i>C</i> , n=73 | 6,43±0,19 [#] | 36,38±0,90 [#] | 5,11±0,14 | 58,34±0,92 [#] |
| <i>CD</i> , <i>DD</i> , n=9 | 6,58±0,68 | 37,69±2,31 [#] | 4,94±0,29 | 57,33±2,21 [#] |



нотипом *CC* і 77,8 % хворих з генотипом *CD, DD* (рис. 2).

Наприкінці стаціонарного лікування рівень еритроцитів у хворих на туберкульоз практично не змінився порівняно з початковими показниками. Водночас рівень гемоглобіну та МСНС були на 7,4 % ($p=0,035$; $CI=0,64...16,60$) і 3,9 % ($p=0,030$; $CI=-30,69...-1,63$) відповідно вищими у хворих з генотипом *CC*, ніж у носіїв генотипу *CD, DD*. У результаті стаціонарного лікування МСНС у хворих з генотипом *CC* зросла на 3,6 % ($p<0,001$; $CI=-15,36...-4,22$). Показник ШОЕ на момент виписування у пацієнтів з генотипом *CC* зменшився в 2,3 разу ($p<0,001$; $CI=11,13...14,39$), у хворих з генотипом *CD, DD* — майже в 2,1 разу ($p=0,001$; $CI=5,99...20,01$) щодо вихідного рівня. Кількість хворих з генотипом *CC* і підвищеною ШОЕ зменшилася в 1,9 разу ($p<0,05$; $\chi^2=7,45$), з генотипом *CD, DD* — на 22,2 % ($p>0,05$) щодо початкового рівня. У результаті стаціонарного лікування середній рівень лейкоцитів знизився у носіїв генотипу *CC* на 26,7 % ($p<0,001$; $CI=1,13...2,31$), генотипів *CD, DD* — на 12,3 % ($p>0,05$) щодо початкового рівня. По завершенні стаціонарного лікування відсоток лімфоцитів у лейкоцитарній формулі у хворих з генотипом *CC* зріс на 21,8 % ($p<0,001$; $CI=-8,86...-4,16$), з генотипами *CD, DD* — на 21,5 % ($p=0,039$; $CI=-12,99...-0,37$). Також під час лікування кількість хворих з генотипом *CC* з відносним лейкоцитозом зросла в 4,6 разу ($p<0,05$; $\chi^2=11,78$), з генотипами *CD, DD* — удвічі ($p>0,05$). Тим же часом, зменшилася частка гранулоцитів у лейкоцитарній формулі — на 10,9 % у хворих з генотипом *CC* ($p<0,001$; $CI=3,90...8,80$) і на 12,0 % — з генотипами *CD, DD* ($p=0,033$; $CI=0,64...13,12$).

Водночас як на початку, так і наприкінці стаціонарного лікування відносна кількість моноцитів не відрізнялася між хворими із різним генотипом *CYP2E1*.

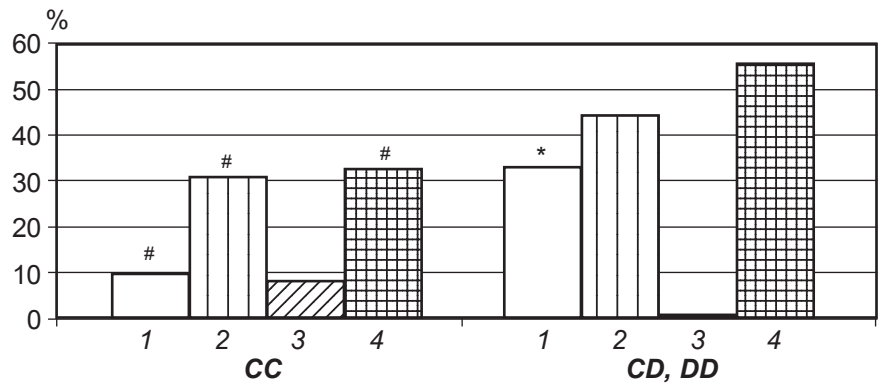


Рис. 2. Кількість хворих із патологічними зрушеннями у периферичній крові наприкінці стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*. На рис. 2, 4: * — $p<0,05$ щодо відповідної групи з генотипом *CC*; # — $p<0,05$ щодо відповідної групи на початку лікування

На початку лікування у хворих з генотипом *CC* рівень білірубину був вищим, ніж у носіїв генотипів *CD, DD*, на 33,2 % ($p=0,042$; $CI=0,13...7,17$), АлТ — на 65,6 % ($p=0,006$; $CI=2,79...15,97$), ГГТ — на 41,0 % ($p=0,020$; $CI=1,48...16,72$) (табл. 3). Крім того, серед хворих з geno-

типом *CC* частіше траплялися хворі з підвищеними біохімічними показниками, ніж серед носіїв генотипів *CD, DD*, хоча різниця була невірогідною у зв'язку з малою кількістю хворих в останній групі (рис. 3). Збігалися з початковими біохімічними показниками й індика-

Таблиця 3

Біохімічні показники крові залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean \pm SEM

| Група | Білірубін | Тимолова проба | АлТ | АсТ | ГГТ |
|-------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| На початку лікування | | | | | |
| <i>CC</i> , n=73 | 14,63 \pm 0,64 | 2,14 \pm 0,15 | 23,67 \pm 1,20 | 26,65 \pm 1,12 | 31,27 \pm 1,39 |
| <i>CD, DD</i> , n=9 | 10,98 \pm 0,77* | 2,02 \pm 0,29 | 14,29 \pm 1,30* | 20,29 \pm 1,07 | 22,17 \pm 1,44* |
| Після стаціонарного лікування | | | | | |
| <i>CC</i> , n=73 | 13,12 \pm 0,48 | 2,29 \pm 0,16 | 28,02 \pm 1,11# | 29,37 \pm 1,15 | 33,43 \pm 1,26 |
| <i>CD, DD</i> , n=9 | 11,96 \pm 0,51 | 1,56 \pm 0,13 | 18,71 \pm 1,09## | 23,71 \pm 1,07## | 29,14 \pm 2,18# |

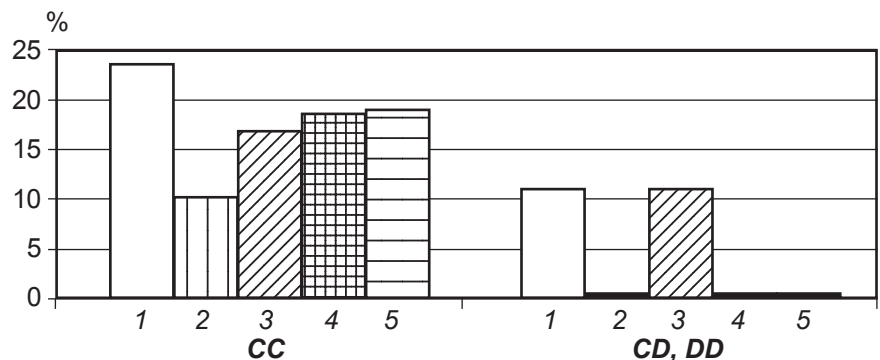


Рис. 3. Кількість хворих із патологічними зрушеннями біохімічних показників крові на початку стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*. На рис. 3, 4: 1 — білірубін; 2 — тимолова проба; 3 — АлТ; 4 — АсТ; 5 — ГГТ



Показники про- й антиоксидантної систем залежно від генотипу *CYP2E1*, Mean±SEM

| Генотип <i>CYP2E1</i> | Дієнові кон'югати, моль/л | Каталаза, мкат/л | Антиоксидантний індекс |
|-----------------------|---------------------------|------------------|------------------------|
| CC, n=73 | 1,686±0,019 | 0,146±0,005 | 0,086±0,003 |
| CD, DD, n=9 | 1,553±0,107* | 0,287±0,032* | 0,193±0,026* |

Примітка. * — $p < 0,05$ щодо відповідної групи з генотипом CC.

тори про-, антиоксидантної систем крові у хворих на туберкульоз. Зокрема, рівень ДК у носіїв генотипів *CD*, *DD* був на 8,6 % вищим ($p=0,041$; $CI=0,06...2,60$), а активність каталази і антиоксидантний індекс — удвічі ($p < 0,001$; $CI=-1,78...-1,04$) і 2,2 разу ($p < 0,001$; $CI=-1,33...-0,75$) більшими, ніж у носіїв генотипу *CC* (табл. 4).

На момент завершення стаціонарного лікування в усіх групах хворих спостерігалось певне зниження загального білірубіну, але цей процес мав невірогідний характер. Також зменшилася кількість хворих з генотипом *CC*, які мали гіпербілірубінемію, — у 2,4 разу ($p < 0,05$; $s^2=4,17$) і зовсім були відсутні такі випадки серед хворих з генотипами *CD*, *DD* (рис. 4). Показники тимолової проби мали тенденцію до зростання у носіїв генотипу *CC* і тенденцію до зниження у хворих з генотипами *CD*, *DD* ($p > 0,05$). Під час стаціонарного лікування показники АлТ зросли на 18,4 % ($p=0,009$; $CI=-7,58...-1,12$) у носіїв генотипу *CC* і на 30,9 % ($p=0,018$; $CI=-7,98...-0,86$) у хворих з генотипом *CD*, *DD*. Також майже удвічі зросла кількість хворих з підвищеною активністю АлТ серед хворих з генотипом *CC* ($p < 0,05$; $\chi^2=4,01$). Наприкінці стаціонарного лікування рівень АсТ у носіїв генотипу *CC* зріс на 10,2 % ($p > 0,05$), у хворих з генотипами *CD*, *DD* — на 16,9 % ($p=0,036$; $CI=-6,59...-0,25$). Рівень ГГТ у плазмі крові у носіїв генотипу *CC* збільшився на 6,9 % ($p > 0,05$), у пацієнтів з генотипами *CD*, *DD* — на 31,4 % ($p=0,016$; $CI=-12,46...-1,48$). Наприкінці лікування у хворих з генотипом *CC* рівні АсТ і АлТ були вищими, ніж у хворих з генотипами *CD*, *DD*, відповідно на 49,5 % ($p < 0,001$; $CI=9,37...21,95$) і на 23,9 % ($p=0,003$; $CI=3,21...15,41$). Також серед пацієнтів з генотипами *CD*, *DD* взагалі були відсутні хворі з підвищеною активністю АлТ і АсТ, водночас у індивідів з генотипом *CC* цей показник сягав 32,8 % ($p < 0,05$; $\chi^2=$

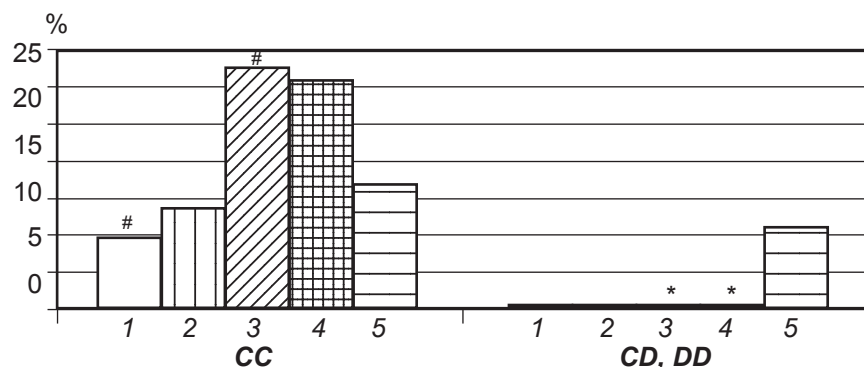


Рис. 4. Кількість хворих із патологічними зрушеннями біохімічних показників крові наприкінці стаціонарного лікування згідно з генотипом *CYP2E1*

$=4,13$) і 31,1 % ($p < 0,05$; $\chi^2=3,85$) відповідно.

Отже, в результаті стаціонарного лікування було встановлено, що незалежно від генотипу *2E1* у хворих на туберкульоз відбулося зниження ШОЕ, кількості лейкоцитів, відносної кількості гранулоцитів, водночас зросла відносна кількість лімфоцитів, що розцінюється як ознака ефективного лікування [12]. Причому наприкінці лікування хворі з генотипами *CD*, *DD* мали менший рівень гемоглобіну і МСНС, а також більшу кількість лейкоцитів у периферичній крові і вищий показник ШОЕ, ніж хворі з генотипом *CC*. Це свідчило про більш тяжкий перебіг туберкульозного процесу у хворих з генотипами *CD*, *DD*, ніж у пацієнтів з генотипом *CC*.

Вже на початку стаціонарного лікування біохімічні показники були вищими у хворих з генотипом *CC*, ніж у носіїв генотипів *CD*, *DD*, особливо це стосувалося таких показників, як АлТ, ГГТ, білірубін. Під час стаціонарного лікування у всіх категорій хворих на туберкульоз легенів зросли маркери функціонування печінки (АлТ, АсТ, ГГТ), водночас вміст білі-

рубіну дещо знизився. Важливо, що наприкінці стаціонарного лікування більш високі біохімічні показники крові, особливо АлТ, АсТ, ГГТ, спостерігалися у носіїв генотипу *CC*, що зумовлює більш високий ризик розвитку ураження печінки під час хіміотерапії туберкульозу саме у цієї категорії хворих. Це корелювало з більшою концентрацією ДК у крові та низькою активністю каталази плазми крові у хворих з генотипом *CC* порівняно з хворими, які мали генотипи *CD*, *DD*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
2. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі не вирішені питання [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Ліннік // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 5–7.
3. Ramachandran G. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis : a review / Geetha Ramachandran, Soumya Swaminathan // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2012. – N 5. – P. 89–98.
4. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in

DOTS / Mde J. Castillejos-Lypez, M. C. García-Sancho, F. Quicones-Falconi, J. R. Pérez-Padilla // *Rev. Invest. Clin.* – 2008. – Vol. 60, N 1. – P. 47–57.

5. Антоненко П. Б. Особливості перебігу туберкульозу легень в залежності від генотипу *NAT2* / П. Б. Антоненко // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* – 2014. – № 1 (16). – С. 40–44.

6. Фармакокінетика ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко [та ін.] // *Український пульмонологічний журнал.* – 2013. – № 3. – С. 24–27.

7. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. [Текст] : нормативні директивні правові документи. – К., 2006. – 87 с.

8. *Susceptibility to esophageal cancer and genetic polymorphisms in glutathione-S-transferases T1, P1 and cytochrome P450 2E1* / Dong-Xin Lin, Yong-Ming Tang, Qiong Peng [et al.] // *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention.* – 1998. – Vol. 7. – P. 1013–1018.

9. *Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk* / S. Kato, P. G. Shields, N. E. Caporaso [et al.] // *Cancer research.* – 1992. – Vol. 52. – P. 6712–6715.

10. *Стальная И. Д.* Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная. – М., Медицина, 1977. – С. 63.

11. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарева // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-19.

12. *Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень* / Й. Б. Бялик, Л. М. Циганкова, В. В. Давиденко, І. В. Случ // *Український пульмонологічний журнал.* – 2006. – № 1. – С. 56–60.

REFERENCES

1. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Matushevych V.G. Linnik N.I., Novozhylova I.O., Shtanko V.L., Dubrov V.P., Shuripa V.P., Zagorulko V.M., Yegorova O.B., Lishchenko N.V., Kaminskaya V.V., Korotchenko S.P. Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010. *Ukrainian Pulmonology Journal* 2011; 4: 5-10.

2. Melnyk V.M., Novozhylova I.O., Matushevych V.G., Linnik M.I. Analytical view on a problem of drug-resistant tuberculosis: current status, achievements and unsolved issues. *Ukrainian Pulmonology Journal* 2012; 1: 5-7.

3. Ramachandran G., Swaminathan S. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012; 5: 89-98.

4. Castillejos-Lypez Mde J., García-Sancho M.C., Quicones-Falconi F., Pérez-Padilla J.R. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS. *Rev. Invest. Clin.* 2008; 60(1): 47-57.

5. Antonenko P.B. Peculiarities of tuberculosis course according to NAT2 genotype. *Tuberculosis, lung diseases, HIV infection* 2014; 1(16): 40-44.

6. Kresyuk V.I., Filuk V.V., Antonenko P.B., Rogach K.K., Danilenko Yu.M., Mozolevich G.V. Pharmacoki-

netics of isoniazid in tuberculosis patients with different acetylation genotype *Ukrainian Pulmonology Journal* 2013; 3: 24-27.

7. Order from Ministry of Healthcare of Ukraine № 384 since 09.06.2006 "Pro zatverdjenya protokolu nadanya medichnoy dopomogu chvorum na tuberculos" ["About approval of the protocol of medical aid for tuberculosis patients"] [Text]: documents. Kyiv, 2006. 87 p.

8. Lin D.X., Tang Y.M., Peng Q., Lu S.X., Ambrosone C.B., Kadlubar F.F. Susceptibility to esophageal cancer and genetic polymorphisms in glutathione S-transferases T1, P1, and M1 and cytochrome P450 2E1. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention* 1998; 7: 1013-1018.

9. Kato S., Shields P.G., Caporaso N.E., Hoover R.N. Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer research* 1992; 52: 6712-6715.

10. Stalnaya I.D. *Sovremenyie metody v biochimii* [Modern methods in biochemistry]. M., Medicina, 1977. P. 63.

11. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokareva V.E. *Metod opredeleniya aktivnosti katalazy* [Method of measurement of catalase activity]. *Laboratornoe delo.* 1988; 1: 16-19.

12. Byalyk I.B., Tsygankova L.M., Davidenko V.V., Slouch I.V. Results of PASA application in complex chemotherapy of patients with destructive, ineffectively treated previously, resistant pulmonary tuberculosis *Ukrainian Pulmonology Journal* 2006; 1: 56-60.

Надійшла 15.04.2014

УДК 616.314-002+616.316-008.8

О. В. Деньга, В. А. Цибульська*

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВТОРИННОГО КАРІЄСУ ЗУБІВ

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

* Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.314-002+616.316-008.8

О. В. Деньга, В. А. Цибульська*

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВТОРИЧНОГО КАРИЕСА ЗУБОВ

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

* Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Комплексное лечение кариозных полостей с использованием гиомера "Beautifil II", высоких концентраций озона и кариеспрофилактического комплекса позволяет достичь за два года наблюдаемый кариеспрофилактический эффективности в 42,5 %, нормализовать уровень гигиены по-



лости рта, функциональное состояние микрокапиллярного русла десны, увеличить степень минерализации твердых тканей зубов.

Ключевые слова: пломбирование кариозных полостей, озono-кислородная смесь, гиомер, профилактический комплекс.

UDC 616.314-002+616.316-008.8

O. V. Denga, V. A. Tsybul'ska*

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF ALL-ROUND PREVENTION OF SECONDARY CARIES LESION

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

** The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Currently qualimetric quality research materials and methods of their use at filling cavities are conducted insufficiently. Creating new materials for fillings are often ahead of standardization and normalization of their quality. Comprehensive assessment of dental technology is the key to high clinical efficacy of materials and techniques. Assessing the impact of filling materials and methods of their use in dental status and development of new technologies of filling is an important task of scientific and practical dentistry.

The purpose of this study is to evaluate the impact of the developed scheme of filling using high concentrations of ozone-oxygen mixture, giomer "Beautifil II" and caries preventive complex on indicators of the hard tissue of teeth, oral hygiene and functional state of the microcapillary bed of the gums.

Results. A comprehensive approach to the treatment of dental caries in young people a main group provided high caries preventive efficiency (CPE). Reduction of caries in 2 years of observation in the growth index CPE amounted to 42.5%. The level of oral hygiene in the comparison group during 2 years of observation has not changed. At the same time in the main group index Silness-Loe during this period decreased by 36.5%, and Stallard — by 32.5%. The results of the study spectrophotometric colored coordinate patients and their change under masticatory load during treatment showed that the study group of spasms capillaries under masticatory load alternation almost disappeared in 6 months, indicating a partial normalization of functional responses in the capillary vessels. Moreover, the use of giomer "Beautifil II" and high ozone concentrations at background of caries preventive complex allows to increase the degree of mineralization of hard tissues of teeth.

Key words: filling of cavities, ozone-oxygen mixture giomer, prophylactic complex.

Сьогодні кваліметричних досліджень якості матеріалів і методик їх використання при пломбуванні каріозних порожнин проводиться недостатньо [1–5]. Створення нових матеріалів для пломбування часто випереджає заходи щодо стандартизації та нормування їх якості. Комплексна оцінка стоматологічних технологій є запорукою високої клінічної ефективності матеріалів і методик, які використовуються в стоматології. Особливо великого значення набуває перехід від суто технологічних стандартів якості до клінічних критеріїв оцінки. Оцінка впливу пломбувальних матеріалів і методик їх використання на стоматологічний статус та розробка нових технологій пломбування каріозних порожнин є актуальним завданням наукової і практичної стоматології.

Метою даного дослідження є оцінка впливу розробленої схеми пломбування каріозних порожнин із використанням високих концентрацій озono-кисневої суміші, гіомеру "Beautifil II" та карієспрофілактичного комплексу на показники стану твердих тканин зубів, рівня гігієни порожнини рота і функціональний стан мікрокапілярного русла ясен.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь дві групи пацієнтів 18–32 років: основна група (25 осіб) і група порівняння (20 чоловік) з середньою інтенсивністю каріозного процесу. Пломбування каріозних порожнин в основній групі проводилося за допомогою гіомеру "Beautifil II" та попередньої обробки порожнини рота за допомогою спеціальної насадки озono-кисневою суміш-

шю з високою концентрацією озону (5–10 мг/л). Пацієнти основної групи, окрім базової терапії (санація порожнини рота і професійна гігієна), отримували розроблений карієспрофілактичний комплекс (табл. 1).

У групі порівняння пацієнтам проводили санацію порожнини рота з використанням пломбувального матеріалу "Dyract eXtra" і професійну гігієну. Пацієнти обох груп також використовували гігієнічні засоби для догляду за порожниною рота в домашніх умовах.

Стан твердих тканин зубів і рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою загальноприйнятих індексів [6]. Крім того, здійснювали спектроколориметричну оцінку зміни ступеня мінералізації твердих тканин зубів у процесі лікування, а також функціонального стану мікрокапілярного русла ясен [7; 8].

Результати дослідження та їх обговорення

Комплексний підхід до лікування карієсу зубів у осіб молодого віку основної групи забезпечив високу карієспрофілактичну ефективність (КПЕ). Так, за два роки спостереження в основній групі приріст карієсу становив 0,92, а в групі порівняння — 1,6 (табл. 2). Редукція карієсу за два роки спостереження за приростом індексу КПЕ дорівнювала:

$$\text{КПЕ} = 100 - 0,92 \cdot 100 : 1,6 = 42,5 \%$$

Із всіх діагностованих зубів моляри були переважно уражені в 68,63 % випадків, премоля-



Таблиця 1

**Карієспрофілактичний комплекс
для пацієнтів основної групи
при пломбуванні каріозних порожнин**

| Препарат | Дозування | Термін | Механізм дії |
|------------------------------------|---|--|--|
| Озон | Місцево, озono-киснева суміш концентрацією 5 мг/л | Перед пломбуванням | Стерилізація каріозної порожнини, стимуляція мінералізуючих властивостей пульпи зуба |
| Зубна паста "Oral-B Sensitive" | Двічі на день | Протягом 2 тиж. до та 2 тиж. після пломбування | Вміст гідроксіапатиту |
| Зубний еліксир «Біодент-2» | Після їди 2 ч. л. на 1/2 стакана води | Те ж саме | Адаптогенний |
| Гель R.O.C.S. | Аплікації з шиною | Протягом 10 днів ввечері до пломбування | Вміст гліцерофосфату кальцію |
| Гігієнічні пігулки «Біотрит-Дента» | 1 пігулка вранці та 1 пігулка на ніч | Протягом 2 тиж. до та 2 тиж. після пломбування | Адаптоген, ремінералізація твердих тканин зубів |

Примітка. Курс повторювати двічі на рік

ри — у 28,78 %, ікла та різці — відповідно у 0,73 і 1,84 % випадків. Серед каріозних молярів перші моляри були уражені переважно в 65,5 % випадків, а другі — у 34,5 % випадків. Серед премолярів переважно були уражені другі премоляри — у 79,4 % та перші премоляри — у 20,6 % випадків.

Каріозні порожнини в молярах локалізувалися в 49,1 % випадків на жувальних поверхнях, в 36,9 % — на апроксимальних поверхнях і в 13,9 % — в пришийковій ділянці.

Під час дослідження визначали показники рівня гігієни порожнини рота у вихідному стані та в процесі лікування пацієнтів (табл. 3).

Рівень гігієни порожнини рота в групі порівняння за два роки спостережень практично не

змінився. Водночас в основній групі індекс Silness–Loe за цей час зменшився на 36,5 %, а Stallard — на 32,5 %.

Таким чином, комплексне лікування каріозних порожнин із використанням гіомеру "Beautiful II" і високих концентрацій озону істотно нормалізує стоматологічний статус пацієнтів молодого віку.

Результати дослідження спектрального розподілу коефіцієнта відбиття світла видимого діапазону твердими тканинами вестибулярної поверхні молярів і премолярів у процесі комплексного лікування карієсу зубів показали, що через 6 міс. після пломбування каріозних порожнин в основній групі пацієнтів зміна на одиницю довжини хвилі λ , коефіцієнта відбиття

Таблиця 2

**Динаміка змін інтенсивності
ураження карієсом зубів
в період проведення
лікувально-профілактичних
заходів**

| Показник | Група | |
|-------------------|---------------|------------------|
| | Основна, n=25 | Порівняння, n=20 |
| Вихідний стан | | |
| КПВ | 6,04±0,07 | 6,0±0,06 |
| Через 6 міс. | | |
| КПВп | 6,31±0,08 | 6,48±0,07 |
| Приріст | 0,27 | 0,48 |
| Через 1 рік | | |
| КПВп | 6,63±0,07 | 7,01±0,05 |
| Приріст | 0,32 | 0,53 |
| Через 2 роки | | |
| КПВп | 6,96±0,09 | 7,60±0,09 |
| Приріст | 0,33 | 0,59 |
| Приріст за 2 роки | 0,92 | 1,6 |

Таблиця 3

Рівень гігієни порожнини рота пацієнтів у процесі лікування

| Група | Індекс гігієни | Вихідний стан | Через 6 міс. | Через 1 рік | Через 1,5 роки | Через 2 роки | Зміна за 2 роки |
|------------------|----------------|---------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| Порівняння, n=20 | Silness–Loe | 1,2±0,1 | 1,23±0,10 p>0,1 | 1,29±0,10 p>0,1 | 1,3±0,1 p>0,1 | 1,29±0,10 p>0,1 | 0,09 |
| | Stallard | 1,55±0,12 | 1,64±0,12 p>0,1 | 1,69±0,12 p>0,1 | 1,76±0,13 p>0,1 | 1,70±0,13 p>0,1 | 0,15 |
| Основна, n=25 | Silness–Loe | 1,21±0,10 | 1,07±0,1 p>0,10 | 1,0±0,1 p>0,1 | 0,86±0,10 p<0,01 | 0,77±0,10 p<0,005 | 0,44 |
| | Stallard | 1,57±0,12 | 1,30±0,12 p>0,1 | 1,27±0,13 p<0,05 | 1,20±0,12 p<0,005 | 1,06±0,10 p<0,001 | 0,51 |

Примітка. У табл. 3–5: p — показник достовірності відмінностей від вихідного стану.



світла зубом в області 460–580 нм, тобто показник grad R, зменшився в 1,75 разу порівняно з вихідним станом, а через 1 рік — удвічі, що свідчить про помітне збільшення ступеня мінералізації цих зубів [7] (від grad R = $(0,0013 \pm 0,0001) \text{ нм}^{-1}$ до grad R = $(0,0007 \pm 0,0001) \text{ нм}^{-1}$; $p < 0,005$). Тим же часом у групі порівняння grad R протягом року спостереження практично не змінився ($p > 0,1$) (табл. 4).

Одержані результати спектроколориметричного дослідження кольорових координат ясен пацієнтів та їх зміни під дією жувального навантаження в процесі лікування (табл. 5)

Результати спектроколориметричного дослідження кольорових координат ясен та їх зміна під дією жувального навантаження в процесі лікування пацієнтів показали, що у вихідному стані в основній групі та групі порівняння в середньому спостерігалось спазмування капілярів під дією регламентованого жувального навантаження, що супроводжувалося зменшенням кольорових координат X, Y, Z. Це свідчить про порушення функціональних реакцій, пов'язаних з функціонуванням капілярів ясен. У групі порівняння ця ситуація не змінилася і через 6 міс. після пломбування каріозних порожнин, тимчасом як в основній групі спазмування капілярів під дією жувального навантаження практично зникло, що свідчить про часткову нормалізацію функціональних реакцій у капілярному руслі ясен (до жувального навантаження — $X=17,7 \pm 0,9$; $Y=14,7 \pm 1,0$; $Z=14,5 \pm 0,9$; після жувального навантаження — $X=16,9 \pm 0,8$; $Y=14,5 \pm 0,7$; $Z=14,5 \pm 0,9$; $p < 0,001$).

Висновок

Комплексне лікування каріозних порожнин з використанням гіомеру "Beautifil II", високих концентрацій озону і карієспрофілактичного комплексу дозволяє досягти за два роки спостережень високої карієспрофілактичної ефективності (42,5 %), нормалізувати рівень гігієни порожнини рота, функціональний стан мікрокапілярного русла ясен, збільшити ступінь мінералізації твердих тканин зубів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медико-экономические аспекты выбора композитных материалов в условиях бюджетных стоматологических лечебно-профилактических учреждений / Л. М. Цепов, Т. М. Медведева, Г. И. Морозова, Т. Е. Щербакова // *Maestro*. – 2012. – № 2. – С. 34–36.
2. Алямовский В. В. Клинико-технологические условия применения светоотверждаемых композиционных пломбирочных материалов / В. В. Алямовский. – Красноярск : Изд-во КГПУ, 2000. – 128 с.
3. *Antibacterial Effects and Physical Properties of Glass-ionomer Cements Containing Chlorhexidine for ART* / Y. Takachashi, S. Imazato, A. V. Kaneshiro [et al.] // *Dent Mater*. – 2006. – N 22 (7). – P. 647–652.
4. *Mjor I. A. Failure, repair, refurbishing and longevity of restorations* / I. A. Mjor, V. V. Gordan // *Oper. Dent*. – 2002. – N 27. – P. 528–534.

Таблиця 4

Зміни спектрального розподілу коефіцієнта відбиття світла твердими тканинами зубів у процесі лікування (гіомер "Beautifil II", карієспрофілактичний комплекс)

| Група | grad R, нм ⁻¹ |
|------------------|--------------------------|
| Вихідний стан | |
| Порівняння, n=15 | 0,0013±0,0001 |
| Основна, n=20 | 0,0014±0,0001 |
| Через 6 міс. | |
| Порівняння, n=15 | 0,0013±0,0001 p>0,1 |
| Основна, n=20 | 0,0008±0,0001 p<0,005 |
| Через 1 рік | |
| Порівняння, n=15 | 0,0014±0,0001 p>0,1 |
| Основна, n=20 | 0,0007±0,0001 p<0,005 |

Таблиця 5

Усереднені за групами кольорові координати ясен до і після жувального навантаження у процесі лікування карієсу

| Кольорові координати | Група | | |
|--------------------------------|------------------|---------------|--------|
| | Порівняння, n=20 | Основна, n=25 | p |
| Вихідний стан | | | |
| До жувального навантаження | | | |
| X | 17,1±0,9 | 16,0±0,8 | >0,1 |
| Y | 15,0±0,8 | 13,2±0,9 | >0,1 |
| Z | 15,4±0,8 | 14,2±0,7 | >0,1 |
| Після жувального навантаження | | | |
| X | 10,9±0,7 | 10,1±0,9 | >0,1 |
| Y | 8,7±0,6 | 8,3±0,7 | >0,1 |
| Z | 7,9±0,6 | 8,1±0,8 | >0,1 |
| Через 6 міс. після пломбування | | | |
| До жувального навантаження | | | |
| X | 16,2±0,7 | 17,7±0,9 | >0,1 |
| Y | 14,1±0,9 | 14,7±1,0 | >0,1 |
| Z | 14,7±0,8 | 14,5±0,9 | >0,1 |
| Після жувального навантаження | | | |
| X | 9,5±0,9 | 16,9±0,8 | <0,001 |
| Y | 8,2±0,7 | 14,5±0,7 | <0,001 |
| Z | 7,6±0,7 | 14,5±0,9 | <0,001 |

5. Ливанова О. Л. Дифференциальные алгоритмы выбора композитных материалов при эстетических реставрациях твердых тканей : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / О. Л. Ливанова. – М., 2009. – 21 с.

6. *Терапевтическая стоматология детского возраста* / под. ред. Л. А. Хоменко, Л. П. Кисельниковой. – К. : Книга-плюс, 2013. – 864 с.



7. Денга О. В. Спектроколориметрическая оценка процессов минерализации в твердых тканях зубов / О. В. Денга // Вісник стоматології. – 1999. – № 1. – С. 2–4.

8. Пат. 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Денга О. В., Денга Е. М., Денга А. Е. – № u2009 09529 заявл. 17.09.2009 ; опубл. 11.01.2010, Бюл. № 1.

REFERENCES

1. Tsepov L.M., Medvedeva T.M., Morozova G.I., Shcherbakova T.E. Medical and economic aspects of selecting composite materials under budgetary dental health care institutions. *Maestro*. 2012; 2: 34-36.

2. Alyamovskiy V.V. Kliniko-tekhnologicheskie usloviya primeneniya svetoot-verzhdaemykh kompozitsionnykh plombirovochnykh materialov [Clinical and technological conditions for the application of light-curing composite filling materials]. Krasnoyarsk, KGPU, 2000. 128 p.

3. Takahashi Y., Imazato S., Kaneshiro A.V., Ebisu S., Frencken J.E., Tay F.R. Antibacterial Effects and Physical

Properties of Glas-ionomer Cements Containing Chlorhexidine for ART. 2004; 1: 68.

4. Mjor I. A., Gordan V.V. Failure, repair, refurbishing and longevity of restorations. *Oper. Dent.* 2002; 27: 528-534.

5. Livanova O.L. Differentsial'nye algoritmy vybora kompozitnykh materialov pri esteticheskikh restavratsiyakh tverdyykh tkaney [Differential selection algorithms composite materials in aesthetic restorations hard tissues]. Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. Moscow, 2009. 21 p.

6. Khomenko L.A., Kisel'nikova L.P. (eds.) Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta [Preventive dentistry of childhood]. Kiev, Kniga-plyus, 2013. 864 p.

7. Den'ga O.V. Spectrocolorimetric evaluation processes of mineralization in hard tissues of teeth. *Visnik stomatologii* 2012; 1: 2-4

8. Den'ga O.V., Den'ga E.M., Den'ga A.E. Patent number 47096 Ukraine, MPK A61N 5/00, A61K 8/00, u2009 09529. The method of evaluation of the functional state of the microcapillary channel of mucous of gum. Decl. 17.09.2009 ; publ. 11.01.2010, Bull. 1.

Надійшла 10.04.2014

УДК 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

І. В. Малярчук

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *PAI-1* І ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»,
Київ, Україна

УДК 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

І. В. Малярчук

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *PAI-1* И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина

Целью исследования было проведение анализа зависимости величины и особенностей подбора дозы варфарина от генотипов гена *PAI-1* (5G/4G) у пациентов кардиохирургического профиля.

В результате проведенного исследования у 155 пациентов с протезированными клапанами сердца (мужчин 67,74 %, женщин 32,26 %, средний возраст (51,7±1,1) года определена частота генотипов 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G полиморфного варианта 5G/4G гена *PAI-1*, которая составила 17,42, 52,26 и 30,32 % соответственно. У 155 пациентов проведен анализ зависимости подбора величины дозы варфарина и продолжительности периода подбора дозы препарата от генотипов по полиморфному варианту гена *PAI-1* (5G/4G). У пациентов с генотипом 5G/5G средняя суточная доза варфарина составила (3,23±0,26) мг, с генотипом 5G/4G — (3,67±0,19) мг, с генотипом 4G/4G — (3,02±0,17) мг. При подборе дозы варфарина у пациентов с генотипами 5G/4G и 4G/4G наблюдали увеличение продолжительности периода подбора дозы варфарина (более 14 дней), также у них чаще фиксировали эпизоды чрезмерной гипокоагуляции и гиперкоагуляции по сравнению с пациентами с гомозиготным генотипом «дикий тип». Таким образом, пациенты с генотипом 5G/5G более стабильно достигают оптимального терапевтического эффекта при лечении варфарином.

Ключевые слова: варфарин, доза, ген, генотип.

UDC 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

I. V. Maliarchuk

POLYMORPHIC VARIANTS OF *PAI-1* GENE AND FEATURES OF WARFARIN THERAPY

SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Warfarin is the oral anticoagulant most frequently used to control and prevent thromboembolic disorders. Warfarin, a coumarin derivative, inhibits vitamin K recycling by blocking its metabolism in the vitamin K-epoxide intermediate thereby decreasing the amount of available vitamin K. Warfarin has a narrow therapeutic index and large interpatient variability in the dose required to achieve target anticoagulation.

The aim of this study was to investigate the impact of *PAI-1* polymorphism (5G/4G) on features of anticoagulant therapy in patients with heart valve replacement.



Materials and methods. The study included 155 patients with heart valve replacement (67.74% male, 32.26% women, average age (51.7±1.1) years. All patients received warfarin treatment from initial dose of 5 mg/day. We studied frequencies of polymorphic variants of *PAI-1* gene and associations of individual reaction to warfarin intake with genotype of *PAI-1* gene. For determination of polymorphic variant 5G/4G of *PAI-1* gene the method of PCR-RFLP has been used.

Results. The frequencies of 5G/5G, 5G/4G and 4G/4G genotype among the patients group were 17.42, 52.26 and 30.32 %, respectively. The mean daily dose of warfarin was (3.23±0.26) mg in patients with 5G/5G genotype, (3.67±0.19) mg with 5G/4G genotype and (3.02±0.17) mg with 4G/4G genotype. The mean warfarin daily dose requirement was lowest in patients with genotypes *PAI-1* 4G/4G compared to patients with genotype 5G/4G ($p<0.05$). Duration of warfarin dose adjustment in patients with genotypes 5G/4G and 4G/4G was over two weeks more, than in patients with genotype 5G/5G.

Conclusions. Our results confirmed the role of *PAI-1* polymorphism (5G/4G) in blood coagulation process and the importance of identifying the genotype of *PAI-1* gene for warfarin dose adjustment.

Key words: warfarin, dose, gene, genotype.

Необхідність пожиттєвого прийому непрямих антикоагулянтів у пацієнтів після операції протезування клапанів серця для профілактики тромбозів і тромбоемболічних ускладнень є загально визнаною. Відмічається різна чутливість пацієнтів до дії непрямих антикоагулянтів, зокрема варфарину, в зв'язку з чим були розроблені алгоритми добору дози із врахуванням чисельних факторів, таких як стать, вік, прийом інших лікарських препаратів, надходження вітаміну К із продуктами харчування, куріння тощо. Деякі автори відмічають, що незважаючи на застосування алгоритму режиму дозування варфарину, який дозволяє знизити ризик геморагічних ускладнень терапії, повністю уникнути їх не вдається. Тому пошук додаткових факторів, що можуть впливати на варіабельність дії терапевтичної дози варфарину для вдосконалення існуючих алгоритмів, є актуальним.

Генетичний поліморфізм генів системи коагуляції у пацієнтів з активацією системи згортання крові внаслідок наявності штучного протеза серцевого клапана при проведенні антикоагулянтної терапії може призводити до значних порушень системи гемостазу.

Фібриноліз є невід'ємною частиною системи гемостазу та завжди супроводжує процес згортання крові. Інгібітор активатора плазміногену (*PAI-1*) — це критичний фактор фібринолітичної системи, що знижує ендогенну здатність до розщеплення фібрину шляхом інгібу-

вання тканинного/урокиназного активаторів плазміногену (tPA/uPA). Білок *PAI-1* забезпечує до 60 % загальної інгібіторної активності щодо активатора плазміногену в плазмі, таким чином виконуючи важливу роль у регуляції фібринолізу.

Молекулярна вага *PAI-1* становить 48 кДа, він складається з 379 амінокислотних залишків і належить до родини серпінів. Підвищення рівня *PAI-1* у плазмі крові є найчастішою причиною зниження фібринолітичної активності крові. На рівень *PAI-1* у плазмі крові можуть впливати зовнішні та генетичні фактори, зокрема поліморфізм гена *PAI-1*.

Ген *PAI-1* (OMIM*173360), локалізований на хромосомі 7 (7q22.1), складається з 9 екзонів, 8 інтронів і кодує білок *PAI-1*, причому рівень транскрипції регулюється за допомогою специфічного транскрипційного репресора. Найбільш вивченим є поліморфний варіант 5G/4G (rs1799889) у 675-му положенні у промоторній зоні *PAI-1*. Варіант «дикий тип» містить 5 нуклеотидних основ гуаніну (5G), делеційний варіант — 4G. Було встановлено, що обидва алелі здатні зв'язуватися з активатором транскрипції гена, тимчасом як тільки алель 5G має сайт зв'язування з транскрипційним репресором. Відсутність дії репресора забезпечує більш високий рівень транскрипції гена *PAI-1* з алелем 4G. У осіб з генотипом 4G/4G гена *PAI-1* рівень білка *PAI-1* у плазмі крові на 25–30 % вищий, ніж з ге-

нотипом 5G/5G, при генотипі 5G/4G відмічають проміжні значення [1].

Відомо, що фактор фібринолізу *PAI-1* бере участь у патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, таких як інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії, венозний тромбоз, тромбофілія та ін., проте значення поліморфізму гена *PAI-1* при розвитку цих хвороб сьогодні остаточно не встановлено. Деякі дослідження свідчать про те, що генотип 4G/4G асоційований з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних хвороб [2; 3], проте є дані, що цей генотип нейтральний [4] чи навіть протекторний [5].

Частота генотипу 4G/4G в європейській популяції досить висока, близько 30 % [6]. В Україні дослідження поліморфізму гена *PAI-1* проводили тільки у вагітних [7].

Досліджень, у яких проводився б аналіз впливу генотипу поліморфного варіанта 5G/4G гена *PAI-1* на режим дозування варфарину, у доступній літературі ми не знайшли.

Метою нашого дослідження було проаналізувати залежність величини й особливості добору дози варфарину при проведенні антикоагулянтної терапії від генотипів гена *PAI-1* (5G/4G) у пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження було залучено 155 пацієнтів, які пере-



несли операцію протезування клапанів серця та отримували терапію варфарином, із них 105 (67,74 %) чоловіків, 50 (32,26 %) жінок, середній вік пацієнтів становив $(51,7 \pm 1,1)$ року. На проведення роботи було одержано дозвіл комітету з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика, кожний пацієнт давав інформовану згоду на участь у дослідженні.

У 155 осіб цієї групи було проведено аналіз залежності добору величини дози варфарину та тривалості періоду добору дози від генотипів за поліморфних варіантів гена *PAI-1* (5G/4G). Згідно з інструкцією, стартова доза варфарину дорівнювала 5 мг на добу. Добір дози варфарину у пацієнтів після протезування серцевих клапанів здійснювався до досягнення рекомендованих цільових значень рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) від 2,5 до 3,5. Підбіраною вважали дозу, при якій цільові значення рівня МНВ підтримувалися у двох послідовних аналізах.

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували ДНК, виділену з лейкоцитів периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування поліморфних варіантів гена *PAI-1* (5G/4G) проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції — поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ) згідно з методикою, описаної в роботі [8] та оптимізованою до наших умов.

Детекцію продуктів ПЛР-ПДРФ проводили в 2,5 % агарозному гелі. Візуалізацію результатів здійснювали в ультрафіолетовому світлі після забарвлення розчином етидію броміду. Довжини фрагментів аналізували шляхом порівняння з маркерною ДНК. Статистичну обробку даних проводи-

ли на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 10.0 та MS Excel. Для порівняння величин доз у підгрупах дослідження використовували t-критерій Стьюдента. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження 155 пацієнтів визначено частоту генотипів й алелів гена *PAI-1* (5G/4G). Частота генотипів 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G гена *PAI-1* становила 17,42, 52,26 та 30,32 % відповідно. Частота алелів p та q становила 0,43 та 0,57 відповідно. Отримані нами частоти генотипів гена *PAI-1* достовірно не відрізнялися від частот, визначених в європейських популяціях, описаних іншими авторами [6; 9].

Нами була оцінена залежність величини підбіраної дози варфарину для досягнення та підтримання значень цільового рівня МНВ від генотипу гена *PAI-1*. Підбірана доза варфарину коливалася від 0,625 до 10,0 мг на добу (табл. 1).

У групі пацієнтів з генотипом 5G/5G мінімальна підбірана доза варфарину становила 1,25 мг на добу, а максимальна — 6,25 мг на добу. Середня доза варфарину дорівнювала $(3,23 \pm 0,26)$ мг на добу та статистично достовірно не від-

різнялася від підібраних величин доз у пацієнтів із генотипами 5G/4G та 4G/4G. Жодному пацієнту з генотипом 5G/5G не була підбірана доза варфарину 0,625 мг. У трьох хворих з таким генотипом добова підбірана доза становила 1,25 мг. Пацієнтам із гомозиготним генотипом «дикий тип» (74 %) підбірано дозу варфарину від 2,5 до 3,75 мг. Також, у 4 осіб величина підбіраної дози варфарину перевищувала 5 мг на добу. У пацієнтів із гомозиготним генотипом «дикий тип» рідше реєстрували епізоди надмірної гіпокоагуляції крові, а також гіперкоагуляцію крові, що свідчить про більш стабільне досягнення оптимального терапевтичного ефекту у хворих з генотипом 5G/5G при лікуванні варфарином. При аналізі тривалості періоду добору дози варфарину встановлено, що найдовший термін (більше 2 тиж.) спостерігали лише у одного хворого, трьом пацієнтам дозу підбірано за період менше ніж 7 днів, а 23 пацієнтам — за період більше одного тижня (табл. 2).

У групі хворих з генотипом 5G/4G найменша підбірана доза варфарину становила 0,625 мг на добу, а найбільша — 10 мг на добу. Середня доза варфарину дорівнювала $(3,67 \pm 0,19)$ мг на добу і була найбільшою порівняно з групами осіб з гомозиготним генотипом за заміною. У 10 осіб фіксували неодноразові епізоди над-

Таблиця 1

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом 5G/4G гена *PAI-1* залежно від величини підбіраної дози варфарину

| Величина дози варфарину | Генотипи за поліморфним варіантом 5G/4G гена <i>PAI-1</i> | | |
|--|---|-----------------|-----------------|
| | 5G/5G, n=27 | 5G/4G, n=81 | 4G/4G, n=47 |
| 0,625 мг, n (%) | 0 (0) | 3 (3,7) | 1 (2,1) |
| 1,25 мг, n (%) | 3 (11) | 7 (8,6) | 5 (10,6) |
| 2,50–3,75 мг, n (%) | 20 (74) | 48 (59,3) | 35 (74,5) |
| 5–10 мг, n (%) | 4 (15) | 23 (28,4) | 6 (12,8) |
| Середня добова доза варфарину, мг, $M \pm m$ | $3,23 \pm 0,26$ | $3,67 \pm 0,19$ | $3,02 \pm 0,17$ |



Таблиця 2

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом 5G/4G гена PAI-1 залежно від тривалості періоду добору дози варфарину, абс. (%)

| Тривалість періоду добору дози варфарину, дні | Генотипи за поліморфним варіантом 5G/4G гена PAI-1 | | |
|---|--|-------------|-------------|
| | 5G/5G, n=27 | 5G/4G, n=81 | 4G/4G, n=47 |
| До 7 | 3 (11,11) | 5 (6,17) | 2 (4,25) |
| 7–14 | 23 (85,18) | 69 (85,19) | 40 (85,11) |
| Більше 14 | 1 (3,71) | 7 (8,64) | 5 (10,64) |

мірної гіпокоагуляції, що ускладнювало процес добору дози, а підібрана доза варфарину була низькою: у 3 хворих — 0,625 мг, у 7 — 1,25 мг. Пацієнтам із генотипом 5G/4G (59,3 %) підібрано добову дозу варфарину від 2,5 до 3,75 мг. Водночас у 23 пацієнтів на етапі добору дози відмічали гіперкоагуляцію крові, що потребувало підвищення дози варфарину понад 5 мг і більш частого контролю МНВ. Дозу варфарину підібрано за період менше одного тижня у 5 пацієнтів, у 69 пацієнтів період добору дози тривав до 14 днів, та у 7 хворих — більше 2 тиж.

Мінімальна доза варфарину в осіб із генотипом 4G/4G — 0,625 мг на добу, а максимальна — 6,25 мг на добу, середня доза становила $(3,02 \pm 0,17)$ мг на добу. Величина середньої дози варфарину у пацієнтів із генотипом 4G/4G була статистично достовірно меншою від середніх величин доз у пацієнтів із генотипом 5G/4G ($p < 0,05$). В одного пацієнта з генотипом 4G/4G підібрана доза варфарину дорівнювала 0,625 мг. У 5 осіб підібрано добову дозу варфарину 1,25 мг. Пацієнтам із генотипом 4G/4G (74,5 %) підібрано дозу варфарину від 2,5 до 3,75 мг. У 6 пацієнтів підібрана доза препарату становила більше 5 мг на добу. У 2 пацієнтів дозу варфарину підібрано за період менше одного тижня, у 40 пацієнтів тривалість періоду добору становила більше одного тижня та у 5 осіб — більше 14 днів.

З літератури відомо [10], що наявність алеля 4G призводить до складності регулювання транскрипційної активності гена PAI-1, що може пояснити труднощі у доборі дози варфарину та подовження періоду добору дози для досягнення необхідного ступеня коагуляції крові у пацієнтів із генотипами 5G/4G та 4G/4G, на відміну від пацієнтів із гомозиготним генотипом «дикий тип».

Дослідження генетичного поліморфізму компонентів фібринолітичної системи має важливе значення, оскільки активація фібринолізу супроводжує будь-які хірургічні операції, що визначає значний вплив даної системи на ступінь коагуляції крові. Одержані нами результати свідчать про певний вплив поліморфізму гена PAI-1 у складний процес згортання-протизгортання крові та про необхідність враховувати генотип пацієнта за цим геном, зокрема на початковому етапі добору непрямих антикоагулянтів.

Висновки

Визначено частоту генотипів за поліморфним варіантом 5G/4G гена PAI-1 у пацієнтів із протезованими клапанами серця: 5G/5G — 17,42 %, 5G/4G — 52,26 %; 4G/4G — 30,32 %. Частота алелів 5G і 4G становила: $p = 0,43$ та $q = 0,57$ відповідно.

Пацієнти з гомозиготним генотипом «дикий тип» більш стабільно досягають оптимального терапевтичного ефекту при лікуванні варфарином.

При генотипі 5G/4G та 4G/4G пацієнти потребують більш тривалого періоду добору дози варфарину й більш ретельного лабораторного контролю ступеня коагуляції крові, ніж у разі гомозиготного генотипу «дикий тип».

ЛІТЕРАТУРА

1. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography / N. Ossei-Gerning, M. W. Mansfield, M. H. Stickland [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17 (1). – P. 33–37.
2. Association of PAI-1 4G/5G and -844G/A gene polymorphisms and changes in PAI-1/tissue plasminogen activator levels in myocardial infarction: a case-control study / N. Abboud, L. Ghazouani, S. Saidi [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2010. – Vol. 14 (1). – P. 23–27.
3. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis / A. E. Tsantes, G. K. Nikolopoulos, P. G. Bagos [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97 (6). – P. 907–913.
4. Lack of an association between connexin-37, stromelysin-1, plasminogen activator-inhibitor type 1 and lymphotoxin-alpha genes and acute coronary syndrome in Czech Caucasians / J. A. Hubacek, V. Staněk, M. Gebauerová [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 15 (3). – P. 52–56.
5. Elbaz A. Plasminogen activator inhibitor genotype and brain infarction / A. Elbaz, F. Cambien, P. Amarencu // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (2). – P. 13–14.
6. Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay) / J. Kvasnicka, J. Hájková, P. Bobčíková [et al.] // *Cas Lek Cesk.* – 2012. – Vol. 151 (2). – P. 76–82.
7. Лоскутова Т. М. Профілактика та тактика ведення вагітних групи ризику розвитку прееклампсії / Т. М. Лоскутова // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2013. – № 3 (33). – С. 103–110.
8. Prothrombin factor-V Leiden and plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms in hemodialysis patients with/without arteriovenous fistula thrombosis / E. F. Emirogullari,



C. Saatci, A. Unal [et al.] // *Int. J. Nephrol. Urol.* – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 314–319.

9. Вклад генов PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена) и LDLR (гена рецептора липопротеина низкой плотности) в комплекс экологических и генетических факторов, приводящих к инфаркту миокарда / И. Б. Мосса, К. А. Мосса, И. В. Буко [и др.] // *Наукові праці.* – 2011. – № 157, т. 169. – С. 49–54.

10. Kohler H. P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H. P. Kohler, P. J. Grant // *The new England Journal of medicine.* – 2000. – Vol. 342 (24). – P. 1792–1780.

REFERENCES

1. Ossei-Gerning N., Mansfield M.W., Stickland M.H., Wilson I.J., Grant P.J. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (1): 33-37.

2. Abboud N., Ghazouani L., Saidi S., Ben-Hadj-Khalifa S., Addad F., Almawi W. Y., Mahjoub T. Association of

PAI-1 4G/5G and 844G/A gene polymorphisms and changes in PAI-1/tissue plasminogen activator levels in myocardial infarction: a case-control study. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2010; 14 (1): 23-27.

3. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Rapti E., Mantzios G., Kapsimali V., Travlou A. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2007; 97 (6): 907-913.

4. Hubacek J.A., Staněk V., Gebauerová M., Pilipčincová A., Poledne R., Aschermann M., Skalická H., Matoušková J., Kruger A., Pěnička M., Hrabáková H., Veselka J., Hájek P., Lánská V., Adámková V., Piřha J. Lack of an association between connexin-37, stromelysin-1, plasminogen activator-inhibitor type 1 and lymphotoxin-alpha genes and acute coronary syndrome in Czech Caucasians. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010; 15 (3): 52-56.

5. Elbaz A., Cambien F., Amarenco P. Plasminogen activator inhibitor genotype and brain infarction. *Circulation.* 2001; 103 (2): 13-14.

6. Kvasnicka J., Hájková J., Bobciková P., Kvasnicka T., Dusková D., Poletinová S., Kieferová V. Prevalence of

thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay). *Cas. Lek Cesk.* 2012; 151 (2): 76-82.

7. Loskutova T.M. Prophylaxis and treatment of pregnant women with the risk of preeclampsia development. *Actualnye problem transportnoj mediciny.* 2013; 3 (33): 103-110.

8. Emirogullari E.F., Saatci C., Unal A., Sahin A., Ozkul Y. Protrombin factor-V Leiden and plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms in hemodialysis patients with/without arteriovenous fistula thrombosis. *Int. J. Nephrol. Urol.* 2010; 2 (2): 314-319.

9. Mosse I.B., Mosse K.A., Buko I.V., Polonetskiy L.Z., Gonchar A.L. Contribution of genes PAI-1 (Plasminogen inhibitor activator) and LDLR (low density lipoprotein receptor gene) into complex of ecologic and genetic factors, leading to myocardial infarction. *Naukovi pratsi* 2011; 157 (169): 49-54.

10. Kohler H.P., Grant P.J. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *The new England Journal of Medicine.* 2000; 342 (24): 1792-1780.

Надійшла 1.04.2014

УДК 575.191:616-055.2-009.12(477)

Л. Є. Фишук, Н. Г. Горovenko

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА eNOS З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини
НАМН України», Київ, Україна,

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 575.191:616-055.2-009.12(477)

Л. Е. Фишук, Н. Г. Горovenko

АСОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА eNOS С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

Изучено влияние полиморфных вариантов 4a/b, G894T, T-786C гена eNOS на риск развития гипертонической болезни у женщин. Для женщин в возрасте от 18 до 35 лет наличие сочетания генотипов 4ba/894GG/-786TC гена eNOS ассоциировано с 7-кратным увеличением риска развития гипертонической болезни. Для женщин в возрасте от 36 до 54 лет достоверных различий не выявлено. Для женщин старше 54 лет повышение риска развития гипертонической болезни ассоциировано с наличием сочетания генотипов 4bb/-786TT гена eNOS.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, полиморфизм, eNOS.



UDC 575.191:616-055.2-009.12(477)

L. Ye. Fishchuk, N. G. Gorovenko

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF eNOS GENE WITH RISK OF ESSENTIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN WOMEN

State Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS, Kyiv, Ukraine,

National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P. L. Shupik Kyiv, Ukraine

The endothelial dysfunction has been implicated as a major event in the pathogenesis of essential hypertension (EH). Genetic polymorphism of eNOS gene is associated with endothelial dysfunction development, and therefore with EH.

Aim. To study the influence of polymorphic variants of eNOS gene on the risk of HD development in women.

Materials and methods. In the study 131 patients with EH II stage were enrolled. The control group was composed of 102 women without cardiovascular disease. Polymorphic variants 4a/4b, G894T, T-786C of eNOS gene were studied with the use of PCR and PCR-RFLP methods.

Results. No statistically significant relations were found between eNOS genotypes and EH risk for common group. For women from 18 to 35 years old an increased risk of EH development is determined by the presence of combination of genotypes 4ba/894GG/-786TC of eNOS gene. Women of 36–54 years old were not found significant differences. Women older than 54 years had increased risk of EH associated with the presence of a combination of genotypes 4bb/-786TT of eNOS gene.

Conclusion. The results suggest that polymorphic variants of eNOS gene, in particular combination of their genotypes, are prognostic markers of EH risk development.

Key words: essential hypertension, polymorphism, eNOS.

Важливу роль у механізмах виникнення та розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) відіграє дисфункція ендотелію, яка пов'язана з порушенням рівноваги між факторами та речовинами, що підтримують гомеостаз судинної стінки. Існує кілька механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції, що в подальшому призводять до ГХ. Один з них — конкурентне пригнічення та зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS), ферменту, який бере участь у синтезі біологічно активної молекули — оксиду азоту (NO).

Судинний NO має широкий спектр біологічних ефектів. Зокрема, NO виявляє антиоксидантні властивості — перешкоджає патогенному впливу ліпопротеїдів низької щільності, регулює споживання кисню судинною стінкою. Крім того, він опосередковує ефекти ендотеліозалежних вазодилаторів (ацетилхоліну, брадикініну та ін.), уповільнює утворення ендотеліозалежного судинозвужувального фактора ендотеліну-1 і вивільнення нор-адреналіну симпатичними нейронами, перешкоджає здійсненню надлишкових ефектів інших вазоконстрикторів (ангіотензину II, тромбоксану A2) [1]. Завдяки цьому NO бере активну участь у регулюванні судинного тону та кровотоку, рівня артеріального тиску, системної та регіональної гемодинаміки.

У фізіологічних умовах NO постійно залучається до адаптації судинної системи щодо підвищення метаболічних потреб і фізичних навантажень. Надлишок NO відповідає за збільшення периферійної вазодилатації при вазоплегічному шоці, а нестача NO може призводити до тяжких захворювань, до яких належать ГХ, ішемічна хвороба серця, атеросклероз тощо.

Ген eNOS, що кодує ендотеліальну NO-синтазу, локалізований на хромосомі 7 у положенні 7q36 і складається з 26 екзонів і 23 інтронів. Серед варіантів гена eNOS найбільшу увагу привертають поліморфізми 4a/b 4-го інтрону, поліморфізм G894T в 7-му екзоні та T-786C промотора гена eNOS.

Поліморфізм 4a/b зумовлений наявністю 5- або 4-кратних тандемних повторів 27 п. н. в інтроні 4. Варіант «дикий тип» містить 5 повторів (позначається як 4b), мутантний варіант — 4 повтори (позначається як 4a). У носіїв варіанта 4a відмічають підвищення експресії гена eNOS, що призводить до зменшення функціональної активності синтезованого ферменту.

Трансверсія G-T в позиції 894 нуклеотидної послідовності гена eNOS (rs1799983) призводить до заміни GAG на GAT у 7-му екзоні, а, отже, до заміни глутамінової кислоти на ас-

парагінову у білковій послідовності (Glu298Asp). Відомо, що даний поліморфний варіант асоційований зі зниженням рівня базального NO, але механізм такої дії невідомий.

Функціональний поліморфізм T-786C (rs2070744) у промоторній частині гена впливає на рівень експресії eNOS. Наявність алеля C у положенні -786 промотора гена eNOS призводить до зниження каталітичної активності та експресії eNOS.

Існують роботи, присвячені вивченню асоціацій поліморфних варіантів гена eNOS з ризиком розвитку ГХ у жінок [2–4], але їх результати суперечливі, в Україні подібних досліджень не знайдено.

Метою нашої роботи було дослідити асоціацію поліморфних варіантів 4a/b, G894T, T-786C гена eNOS з ризиком розвитку ГХ у жінок.

Дослідження є фрагментом НДДКР «Молекулярно-генетичні маркери ризику розвитку порушень системи гемостазу у пацієнтів з серцево-судинною патологією» (№ державної реєстрації 0113U000103).

Матеріали та методи дослідження

До проведення дослідження було залучено 131 жінку з діагнозом ГХ II ступеня з неускладненим перебігом (жінки з ГХ, середній вік — (48,57 ± 0,10) року. Критерієм виклю-



чення з дослідження була GX, пов'язана з патологією нирок та ендокринної системи. До групи контролю увійшли 102 жінки без серцево-судинної патології (контроль, середній вік — $(47,86 \pm 1,54)$ року).

На проведення роботи було одержано дозвіл комітету з етики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України». Від усіх жінок дістали інформовану згоду на проведення досліджень.

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували ДНК, виділену з лейкоцитів периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ) згідно з інструкцією. Генотипування за поліморфними варіантами 4a/b та T-786C гена eNOS проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції, поліморфного варіанта G894T гена eNOS — з використанням методу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів згідно з протоколами, наведеними в літературі та модифікованими до наших умов.

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 10.0 та MS Excel 2003. Для виявлення достовірних відмінностей при порівнянні частоти ознак, що вивчаються, між групою хворих і контролю використовували критерій Пірсона χ^2 та критерій Пірсона χ^2 з поправкою Йетса на безперервність (при кількості досліджень менше 10). Силу асоціацій алелів, генотипів та їх сполучень за поліморфними варіантами генів, що вивчалися, з ризиком розвитку захворювання оцінювали за величиною відношення шансів (Odds ratio, OR) у межах 95%-го довірчого інтервалу (confidence intervale — CI).

Взаємодії досліджуваних поліморфних варіантів гена eNOS вивчали кількома різними підходами. Перший підхід був реалізований шляхом порівняльного аналізу комбінацій

генотипів між підгрупами дослідження. При другому підході порівнювали частоти гаплотипів гена eNOS у групах дослідження. Частоти гаплотипів розраховували з використанням програми EH (Estimating Haplotypes). Третій підхід до аналізу взаємодій було здійснено за допомогою методу мультифакторної просторової редукції (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR), реалізованого в програмі MDR версії 2.0, який дозволяє моделювати геномні взаємодії високого порядку, що неможливо зробити традиційними параметричними методами. При використанні програми MDR застосовували алгоритм всебічного пошуку (Exhaustive search algorithm), який надавав змогу оцінювати всі можливі комбінації. Найкраща модель визначалася серед n-локусних моделей з використанням пермутаційного тесту, який реалізований у програмі MDRpt-1.0_beta_2. Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні молекулярно-генетичних досліджень було визначено частоти генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена eNOS у групах жінок із гіпертонічною хворобою та в групі контролю (табл. 1).

Достовірної різниці між групами дослідження не знайдено, хоча результати дослідження вчених на чолі з Li J. (2011) показали, що у нормотензивних жінок достовірно частіше траплялися генотип 894GG та алель 894G гена eNOS, ніж у гіпертензивних жінок [2]. Дані, опубліковані Cozma A. і співавт. (2012), показали, що у жінок наявність генотипу -786CC асоційована зі збільшенням швидкості поширення пульсової хвилі, яка є потужним предиктором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у жінок [3].

Відомо, що частота виявлення GX у жінок для різних ві-

кових груп відрізняється. Так, захворюваність на GX починає істотно зростати після 35 років і найбільшій поширеності дане захворювання набуває у жінок після 54 років. Це можна пояснити тим, що після 35 років у жінки відбувається швидке прогресування зниження фертильності, яке спричинене гормональними змінами в організмі: спочатку виникає дисбаланс, а потім і гострий дефіцит статевих жіночих гормонів — естрогенів та прогестерону. Підсумовуючи все вищезазначене, групу жінок зі встановленим діагнозом GX було поділено на три вікові підгрупи: від 18 до 35 років (18–35, жінки молодого віку), від 36 до 54 років (36–54, жінки середнього віку) та після 54 років (жінки постменопаузального віку). Групу контролю аналогічно було поділено на три підгрупи залежно від віку та проведено оцінку впливу поліморфних варіантів 4a/b, G894T, T-786C гена eNOS і сполучень їх генотипів на ризик розвитку GX в окремих вікових підгрупах жінок.

Статистично достовірної різниці у частотах генотипів за окремими досліджуваними по-

Таблиця 1
Розподіл частоти генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена eNOS у групах жінок з гіпертонічною хворобою та контролю, абс. (%)

| Генотип | Розподілення генотипів | |
|---------|------------------------|-----------------|
| | Жінки з GX, n=131 | Контроль, n=102 |
| 4a/b | | |
| 4bb | 85 (64,89) | 66 (64,71) |
| 4ba | 43 (32,82) | 31 (30,39) |
| 4aa | 3 (2,29) | 5 (4,90) |
| G894T | | |
| 894GG | 66 (50,38) | 47 (46,08) |
| 894GT | 49 (37,40) | 41 (40,20) |
| 894TT | 16 (12,21) | 14 (13,73) |
| T-786C | | |
| -786TT | 46 (35,11) | 36 (35,29) |
| -786TC | 63 (48,09) | 50 (49,02) |
| -786CC | 22 (16,79) | 16 (15,69) |



**Достовірні відмінності сполучень генотипів
поліморфних варіантів гена eNOS
при гіпертонічній хворобі в залежності від віку**

| Поліморфний варіант гена | Сполучення генотипів | Жінки з ГХ, % | Конт-роль, % | χ^2 | p | OR (95 % CI) |
|--|--------------------------|---------------|--------------|----------|-------|--------------------------|
| 18–35 років | | | | | | |
| eNOS (4a/b), eNOS (G894T), eNOS (T-786C) | 4ba/ 894GG/ -786TC | 31,82 | 6,06 | 4,66 | <0,05 | 7,23 (1,34– 39,12) |
| після 54 років | | | | | | |
| eNOS (4a/b), eNOS (T-786C) | 4bb/ -786TT | 44,74 | 23,91 | 4,06 | <0,05 | 2,58 (1,01– 6,54) |

ліморфними варіантами гена eNOS між групами дослідження для трьох вікових підгруп не виявлено.

Надалі було проаналізовано частоти 54 можливих сполучень генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена для трьох вікових підгруп жінок з ГХ та контролю. Виявлені достовірні відмінності подаються в табл. 2.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що у жінок молодого віку наявність сполучення генотипів 4ba/894GG/-786TC гена eNOS асоційоване з підвищенням ризику розвитку ГХ більше ніж у 7 разів. Слід відзначити, що це група жінок репродуктивного віку і саме серед них набувають популярності гормональні контрацептиви. Одним із компонентів гормональних контрацептивів у більшості випадків є прогестини, які здатні впливати на експресію гена eNOS, знижуючи при цьому рівень NO і збільшуючи ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Також саме для цієї вікової підгрупи жінок показано асоціацію поліморфних варіантів гена eNOS із гіпертензивними порушеннями у вагітних [5].

Для вікової підгрупи жінок після 54 років нами було виявлено, що наявність сполучення двох гомозиготних за «диким типом» генотипів 4bb/-786TT гена eNOS призводить до модифікації ризику розвитку ГХ у бік його підвищення більш ніж у 2,5 рази. Пояснити цей результат можливо, спираючись на результати дослідження, що провели Dabla P. K. і співавт. (2010), згідно з якими, у жінок постменопаузального віку, навіть за наявності «протективних» алельних варіантів генотипів (894GG та 894GT), відмічено низькі рівні NO, що пояснюють зниженням рівня естрогенів, які здатні індукувати синтез NO [6].

Аналізуючи частоти гаплотипів гена eNOS у досліджуваних вікових підгрупах жінок, нами не було виявлено достовірних відмінностей.

Ще одним аспектом нашого дослідження було проведення моделювання взаємодії досліджуваних поліморфних варіантів гена eNOS при розвитку гіпертонічної хвороби у жінок із застосуванням методу MDR. Найкращі моделі отримані для кожної вікової підгрупи, наведені в табл. 3.

Жодна із моделей, представлених у табл. 3, не пройшла пермутаційного тесту, тому вони не є статистично значущими ($p > 0,05$).

З використанням програми MDR було побудовано дендрограми взаємодії поліморфних варіантів 4a/b, T-786C і G894T гена eNOS при розвитку ГХ для трьох вікових підгруп жінок (рис. 1). Аналізуючи графічне зображення, можна помітити одну закономірність — для трьох вікових підгруп жінок при розвитку ГХ характерна синер-

гічна (доповнююча) попарна взаємодія поліморфних варіантів T-786C і G894T гена eNOS та T-786C і 4a/b гена eNOS, тимчасом як поліморфні варіанти G894T і 4a/b гена eNOS проявляють незалежні ефекти.

Висновки

Таким чином, при дослідженні впливу поліморфних варіантів гена eNOS на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у жінок було виявлено:

1) у жінок віком від 18 до 35 років наявність сполучення генотипів 4ba/894GG/-786TC гена eNOS асоційована із підвищенням ризику розвитку гіпертонічної хвороби більше ніж у 7 разів;

2) для вікової підгрупи жінок після 54 років підвищення ризику розвитку гіпертонічної хвороби більше ніж у 2,5 рази

Таблиця 3

**Найкращі моделі взаємодій досліджуваних поліморфних
варіантів гена eNOS при розвитку гіпертонічної хвороби
для трьох вікових підгруп жінок**

| Показник | Вік пацієнток, років | | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| | 18–35 | 36–54 | після 54 |
| Кількість локусів у моделі | 3 | 3 | 2 |
| Комбінації локусів у моделі | (4a/b)/ (T-786C)/ (G894T) | (4a/b)/ (T-786C)/ (G894T) | (4a/b)/ (T-786C) |
| Відтворюваність моделі (cross-validation consistency), % | 100 | 100 | 100 |
| Точність моделі, що тестується (testing balancing accuracy), % | 51,52 | 45,93 | 61,78 |



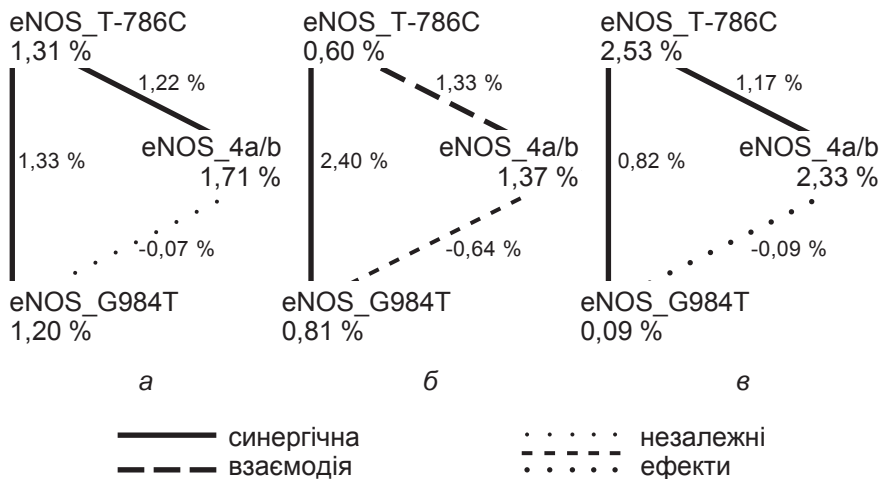


Рис. 1. Дендрограми взаємодії досліджуваних поліморфних варіантів гена eNOS при розвитку гіпертонічної хвороби для вікових підгруп жінок: а — 18–35 років; б — 36–54 роки; в — після 54 років

асоційоване із наявністю сполучення генотипів 4bb/-786TT гена eNOS.

ЛІТЕРАТУРА

1. Парахонский А. П. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксида азота / А. П. Парахонский // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 8. – С. 120–122.
2. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China / J. Li, Y. Cun, W. R. Tang [et al.] // *Genetics and molecular research*. – 2011. – Vol. 10, N 3. – P. 2202–2212.
3. The relationship between eNOS mutations and arterial stiffness – a matter of sex [Електронний ресурс] / А. Cozma, A.-V. Sitar-Taut, L. Pro-

copciuc [et al.] // *Abstract book of 80th EAS congress, 25–28 may, 2012. Milan, Italy*. – Milan, 2012. – P. 968. – Режим доступу : <http://www.kenes.com/eas2012/abstracts/pdf/968.pdf>

4. High risk of essential hypertension in males with intron 4 VNTR polymorphism of eNOS gene / S. Patkar, B. H. Charita, C. Ramesh, T. Padma // *Indian journal of human genetics*. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 49–53.
5. The significance of 786T>C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia / A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews, M. Barlik [et al.] // *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 432–436.
6. Evaluation of endothelial and platelet functions with intergenotypic variation of eNOS Glu298Asp gene polymorphism in relation to postmenopausal women / P. K. Dabla, S. Arora, S. S. Trivedi [et al.] // *International Journal of Biological and Medical Research*. – 2010. – Vol. 1, N 4. – P. 272–276.

REFERENCES

1. Parakhonskiy A.P. Vascular effects of lipoproteins and nitric oxide. *Fundamentalnie issledovaniya* 2008; 8: 120-122.
2. Li J., Cun Y., Tang W.R. Wang Y., Li S.N., Ouyang H.R., Wu Y.R., Yu H.J., Xiao C.J. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China. *Genetics and molecular research* 2011; 10 (3): 2202-2212.
3. Cozma A., Sitar-Taut A.-V., Procopciuc L. Orasan O., Pop D., Sampelean D., Zdrenghea D. The relationship between eNOS mutations and arterial stiffness — a matter of sex, 80th EAS congress: abstract book. Milan, Italy, 2012. p. 968.
4. Patkar S., Charita B.H., Ramesh C., Padma T. High risk of essential hypertension in males with intron 4 VNTR polymorphism of eNOS gene. *Indian journal of human genetics* 2009; 15 (2): 49-53.
5. Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Barlik M., Sieroszewski P., Grzeskowiak E., Mrozikiewicz P. The significance of — 786T>C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* 2011; 24 (3): 432-436.
6. Dabla P.K., Arora S., Trivedi S.S., Das N., Bhattacharjee J. Evaluation of endothelial and platelet functions with intergenotypic variation of eNOS Glu298Asp gene polymorphism in relation to postmenopausal women. *International Journal of biological and medical research* 2010; 1 (4): 272-276.

Надійшла 1.04.2014

УДК 618.2:618.36-071.6

В. В. Артьоменко

ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕГУЛЯЦІЇ КАРДІОРИТМУ МАТЕРІ, ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.2:618.36-071.6

В. В. Артеменко

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕГУЛЯЦИИ КАРДИОРИТМА МАТЕРИ, ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при физиологической беременности равновесие регуляторных процессов кардиоритма определялось у 86,6 % матерей и 90,4 % плодов. При плацентарной дисфункции у беременных в регуляции кардиоритма выявля-



но напряжение симпатических (сегментарных) структур в 32,9 % (против 11,3 %) случаев и/или автономных — в 49,4 % (против 2,3 %), а у плода преобладали автономные регуляторные влияния в 30,6 % (против 2,2 %), с реализацией регуляторно-адаптационных реакций только в компенсированную и субкомпенсированную фазы плацентарной дисфункции. Полученные результаты необходимо использовать при разработке алгоритма диагностических и прогностических мероприятий у женщин с факторами риска.

Ключевые слова: плацентарная дисфункция, физиологическая беременность, кардиоритм.

UDC 618.2:618.36-071.6

V. V. Artyomenko

THE COMPARATIVE ASPECTS OF MOTHER'S, FETUS AND NEWBORN CARDIAC RHYTHM REGULATION CHARACTERISTICS AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND PLACENTAL DYSFUNCTION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The functional estimation of mother-placenta-fetus system represents an important problem in obstetrics. Possibility of many diagnostic methods application in obstetrical practice, for the natural reasons, is limited. The universal indicator of compensatory-adaptive reactions is cardiovascular system which reflects the organism condition regulation mechanisms and adaptive possibilities. A research **objective** — to study comparative aspects of mother's, fetus and newborn cardiac rhythm regulation characteristics at physiological pregnancy and placental dysfunction on the basis of the cardiac rhythm variability estimation.

Materials & Methods. 220 pregnant women and their fetuses were under observation (85 — main group with different grades of placental dysfunction and 135 — control group) to perform clinical obstetrical examination, ultrasonic feto- and placentometry, uterine-placental-fetal Doppler, Electrocardiography analysis, ELISA for mothers' and newborns' hormonal serum levels. We used cardiac rhythm variability, spectral, mathematic and non-parametric analysis for the pregnant, fetus and newborn regulatory and adaptative processes state diagnostics.

Results & Conclusions. The results of the research testify that at physiological pregnancy balance regulation processes of cardiac rhythm was defined in 86.6% of mothers and in 90.4% of fetuses. At placental dysfunction in pregnant women in cardiac rhythm regulation the tension of sympathetic (segmentary) structures in 32.9% (against 11.3%) and/or autonomous — in 49.4% (against 2.3%) was revealed, and at fetus the autonomous regulation influences in 30.6% (against 2.2%) were prevailed, with regulatory and adaptive reactions realization only in the compensated and sub-compensated placental dysfunction phases. The received results are necessary for the diagnostic and forecasting actions' algorithm workout in women with risk factors.

Key words: placental dysfunction, physiological pregnancy, cardiac rhythm.

Вступ

Одним із центральних питань сучасного акушерства є зростання частоти патології вагітності та пологів, що призводить до підвищення перинатальної захворюваності [1; 2]. У зв'язку з цим головним об'єктом вивчення продовжує залишатися вагітність високого ризику й особливості антенатальної охорони плода [3; 4].

Функціональна оцінка стану системи мати–плацента–плід є важливою проблемою в акушерстві [5; 6]. Можливість застосування багатьох діагностичних методів у акушерській практиці через природні причини обмежена [1; 2].

Універсальним індикатором компенсаторно-приспосовних реакцій є серцево-судинна система (ССС), яка відображає стан регуляторних механізмів і адаптаційні можливості організму [3; 4]. Простим і до-

ступним методом є реєстрація варіабельності серцевого ритму (ВСР), що об'єктивно показує ступінь активності регуляторних механізмів і вираженість пристосовних реакцій організму на певну стресову дію [5; 6].

Дослідження ВСР широко застосовується в кардіології, неврології, ендокринології, онкології. Стан ВСР є надійним предиктором летальності при гострому інфаркті міокарда і в постінфарктному періоді, серцевій аритмії, відносному ризику раптової смерті, у тому числі у дітей і підлітків. Доведено, що зниження ВСР у постінфарктному періоді, а також її зв'язок із аритмічними подіями в організмі має більшу прогностичну цінність, ніж інші функціональні методи дослідження скоротливої функції серця.

Адаптаційні можливості за допомогою оцінки ВСР в акушерській практиці вивчаються

порівняно недавно, але є перспективними. Аналіз адаптаційних реакцій розглядається як новий метод, що дозволяє точніше визначати ступінь порушень регуляторних і адаптаційних можливостей матері і плода. Проте серед наукових досліджень відсутні роботи, що характеризують адаптаційні можливості одночасно у матері і плода, а також плода і новонародженого при фізіологічній та ускладненій вагітності [1–6].

Відмічені обставини стали підставою для вивчення регуляторних і адаптаційних процесів у системі мати–плацента–плід і у новонародженого, оцінки їх міжсистемних відносин. Дослідження нейровегетативних, гормональних параметрів у матері, плода і новонародженого, морфофункціонального резерву плаценти при плацентарній дисфункції (ПД) є своєчасним і актуаль-



ним для прогнозування та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Метою дослідження було вивчення порівняльних аспектів характеристики регуляції кардіоритму матері, плода і новонародженого при фізіологічній вагітності та плацентарній дисфункції на основі оцінки варіабельності серцевого ритму.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети проведено ретроспективне дослідження. Під спостереженням знаходились 220 вагітних. Основну групу (I група) утворили 85 вагітних із ПД різного ступеня тяжкості та їх плоди (I-1 підгрупа — 49 жінок із компенсованою формою, I-2 підгрупа — 25 жінок із субкомпенсованою формою, I-3 підгрупа — 11 жінок із декомпенсованою формою). Групу порівняння (II група) утворили 135 жінок у терміні вагітності 28–40 тиж., вагітність у яких перебігала без клінічних ускладнень, та їх плоди.

Для комплексної оцінки ступеня тяжкості ПД, функціонального стану плода використовували класифікацію А. Н. Стрижакова (2010), що включає загальноклінічне акушерське обстеження, ультразвукову фето- і плацентометрію, доплерометричне дослідження матково-плацентарного і плодового кровотоку, аналіз кардіотокограми.

Для характеристики системи мати–плацента–плід проведено доплерометричне дослідження кровотоку на апараті “ALOKA-SD 1200” (Японія). Ступінь тяжкості порушень кровотоку в маткових, плацентарних і плодових артеріях оцінювали з використанням критеріїв М. В. Медведєва (2009) із виділенням трьох ступенів тяжкості ПД: IA ступінь — порушення матково-плацентарного кровотоку (МПК) при збереженні фетоплацентарно-

го кровотоку (ФПК), IB ступінь — порушення ФПК при збереженні МПК; II ступінь — одночасне порушення МПК і ФПК, що не досягає критичних значень; III ступінь — критичне порушення ФПК при збереженому або порушеному МПК.

Ультразвукові дослідження плаценти і плода виконані на апараті “ALOKA-SD 1200” (Японія) у режимі реального часу із застосуванням конвексного датчика частотою 3,5 МГц (трансабдомінальне дослідження) у режимі сірої шкали, а також із використанням доплерівських методик. Оцінювали біофізичний профіль плода за Edelstone D. L. (2008). Кількість сонографічних досліджень становила не менше двох разів у III триместрі.

Дослідження кардіоритму плода та тону мати здійснене з використанням апарата “Fetalgard-Lite”.

Гормональні дослідження проведені за допомогою ензимозв’язаного імуносорбційного аналізу (ELISA) реактивами фірми DRG diagnostics GMBH (Німеччина). Визначено рівні гормонів сироватки крові вагітної жінки: адреналін, прогестерон, естрадіол, кортизол матері, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген. Адреналін і кортизол плода визначено у сироватці крові новонароджених відразу після народження, у момент пульсації пупкових артерій.

З метою діагностики стану регуляторних й адаптаційних процесів у організмі вагітної жінки, плода і новонародженого використовували тимчасові, спектральні, математичні та непараметричні методи аналізу ВСР, які ґрунтувалися на розрахунку низки статистичних показників, рекомендованих і затверджених Європейським товариством кардіологів і Північноамериканським товариством кардіостимуляції і електрофізіології (Heart rate variability, 2006).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік вагітних у порівнюваних групах становив: у I групі (основній) — $(23,9 \pm 3,2)$ року, у II групі (порівняння) — $(25,1 \pm 1,5)$ року ($p=0,001$).

Супровідна соматична патологія частіше траплялася в основній групі, ніж у групі порівняння. У структурі захворюваності переважала патологія ССС, в основній групі — у 37,2 випадках на 100 жінок, у групі порівняння — у 8,2 на 100 жінок ($p<0,001$). Поширеність ендокринних захворювань становила в основній групі 40,3 на 100 жінок, а у групі порівняння — 14,1 на 100 жінок ($p<0,001$). Частота захворювань сечовидільної системи сягала в основній групі 10,8 на 100 жінок, а в групі порівняння — 3,7 на 100 жінок ($p=0,013$).

Під час аналізу структури пологів за термінами розродження у двох порівнюваних групах було виявлено, що вчасні пологи становили 89,5 і 98,6 % відповідно ($p=0,001$). Передчасні пологи трапилися у 9,5 % жінок основної групи й у 1,4 % — групи порівняння ($p=0,001$). Серед аномалій пологової діяльності переважала дискоординація пологової діяльності, яка сягала в основній групі 9,5 %, а у групі порівняння — 2,9 % спостережень ($p=0,01$).

Операція кесаревого розтину проведена в основній групі у 24,4 %, у групі порівняння — 10,4 % жінок ($p=0,001$). Розродження шляхом накладення акушерських щипців зареєстроване в основній групі у 0,5 % спостережень.

За результатами пологів для плода відмічено, що в обох групах переважали доношені діти: в основній групі — 89,5 %, у групі порівняння — 98,6 % ($p=0,001$). Недоношеними народилися в основній групі 9,5 %, а в групі порівняння — 1,4 % дітей ($p=0,001$).

При оцінці дітей за шкалою Апгар виявлено, що в основній



групі достовірно частіше діагностована асфіксія середнього ступеня тяжкості (оцінка 6–4 балів) — 10,5 % спостережень, на відміну від групи порівняння — 1,4 % ($p=0,001$), тяжка асфіксія діагностована лише в основній групі у 2,5 % новонароджених.

Отже, порівняльна оцінка соціально-гігієнічних і медико-біологічних даних до моменту настання вагітності, подальшого її перебігу і результатів пологів показала, що в основній групі наявна більша кількість факторів, що сприяють розвитку ПД, у вигляді патології ендокринної, серцево-судинної і сечовидільної систем (у фазі ремісії).

Серйозною проблемою виявилася захворюваність новонароджених у ранньому неонатальному періоді, зокрема синдром дезадаптації ССС, який в основній групі зареєстрований у 29,0 %, у групі порівняння — у 2,2 % спостережень ($p<0,001$). Симптоми перинатального ушкодження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу в основній групі виявлені у 88,0 % новонароджених, що статистично значущо відрізнялося від групи порівняння — 5,2 % ($p<0,001$).

На основі отриманих результатів можна надати характеристику нейровегетативної регуляції кардіоритму матері, плода і новонародженого при фізіологічній вагітності на основі варіабельності серцевого ритму.

Результати досліджень засвідчили, що церебральні механізми регуляції ВСР при фізіологічній вагітності виявилися різними у матері, плода і новонародженого.

При фізіологічній вагітності аналіз показників ВСР дозволив встановити переважання регуляторних впливів підкіркових (сегментарних) структур на кардіоритм (довгастих і середній мозок, ретикулярна формація, мозочок), причому з відносним домінуванням симпатич-

них впливів над вагусними. Комплексне зіставлення результатів виявило функціональну рівновагу регуляторних процесів у 86,6 % спостережень, порушення регуляції ВСР — у 11,1 % жінок у вигляді переважання центрального контура і в 2,3 % — автономного контура регуляції.

На цьому фоні, оцінюючи механізми регуляції кардіоритму в плода, встановлено фізіологічне співвідношення надсегментарного і ваготонічного компонентів регуляції ВСР. Баланс регуляції кардіоритму в плода у 90,4 % спостережень характеризувався рівновагою регуляторних ланок, у 7,4 % — підвищенням центрального, у 2,2 % — автономного компонентів регуляції.

Кореляція показників ВСР матері і плода при фізіологічній вагітності виявилася статистично значущою і мала пряму сильну залежність ($r=0,82$, $p=0,001$).

Оцінюючи механізми регуляції кардіоритму в новонароджених, виявили переважання центрального компонента регуляції, при цьому показники ВСР були вищими, ніж у плода, що свідчило про внесок автономних регуляторних складових. Баланс регуляції характеризувався рівновагою регуляторних ланок у 77,3 %, переважанням центрального компонента — у 20,9 %, автономного — у 1,8 % спостережень.

Нами проведена оцінка регуляції кардіоритму матері, плода і новонародженого при ПД на основі ВСР.

Результати досліджень показали, що церебральні механізми регуляції ВСР у матері при ПД мали різноспрямовані порушення зі змінами регуляції кардіоритму в плода.

У вагітних жінок при ПД тимчасові та спектральні показники відображали переважання симпатичних впливів. На цьому фоні відзначалося зниження частки центральних впливів на кардіоритм. Типи регулятор-

них реакцій кардіоритму залежно від проб навантажень становили: нормаадаптивний — 30,6 % проти групи порівняння — 86,6 % ($p=0,001$), гіперадаптивний — 24,7 % проти 11,1 % ($p=0,008$), гіпоадаптивний — 16,8 % проти 2,3 % ($p=0,001$), симптом «енергетичної складки» — 12,9 %, симптом «функціональної ригідності» — 15,3 %, що був відсутній у групі порівняння. Баланс регуляції характеризувався переважанням спостережень із активацією автономного компонента регуляції — 49,4 % проти 18,1 % ($p=0,001$), домінування центрального контура реєструвалося в 32,9 % проти 11,3 % ($p=0,001$), рівновага регуляторних ланок — у 17,7 % проти 86,6 % жінок ($p=0,001$).

При аналізі показників ВСР у плода на фоні ПД реєстрували помірне напруження вегетативного балансу на сегментарному рівні. У структурі спектральних показників переважала частка автономних (HF) хвиль. На цьому фоні не було відмічено ознак ерготропних впливів. Оцінка балансу регуляції кардіоритму плода характеризувалася домінуванням автономного компонента регуляції в 30,6 % випадків проти 2,2 % ($p=0,001$), центрального компонента — у 32,9 % проти 7,4 % ($p=0,001$), рівновага регуляторних ланок — у 36,5 % проти 90,4 % спостережень ($p=0,001$).

Кореляція показників ВСР матері і плода при ПД мала зворотну помірну залежність ($r=-0,41$, $p=0,010$).

У новонароджених оцінка механізмів регуляції кардіоритму при вагітності з ПД показала домінування симпатичної і автономної регуляції на тлі низьких ерготропних впливів. Баланс регуляції характеризувався переважанням спостережень із підвищенням автономного компонента — 45,9 % проти 1,8 % ($p=0,001$), центрального компонента — 42,4 % проти 20,9 % ($p=0,001$), рівно-



вага регуляторних ланок виявлена у 11,7 % проти 77,3 % спостережень ($p=0,001$).

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що при фізіологічній вагітності рівновага регуляторних процесів кардіоритму визначалася у 86,6 % матерів і в 90,4 % плодів. При плацентарній дисфункції у вагітних у регуляції кардіоритму виявлено напруження симпатичних (сегментарних) структур у 32,9 % (проти 11,3 %) і автономних — у 49,4 % (проти 2,3 %), а у плода переважали автономні регуляторні впливи у 30,6 % (проти 2,2 %) із реалізацією регуляторно-адаптаційних реакцій лише в компенсовану і субкомпенсовану фази плацентарної дисфункції. Отримані результати необхідно використовувати при розробці алгоритму діагностичних і прогностичних заходів у жінок із факторами ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В.* Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко, Н. П. Шабалов. — Петрозаводск, 2005. — 424 с.
2. *Глубоховец Б. И.* Компенсаторные, приспособительные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности / Б. И. Глубоховец, Ю. В. Рец // Архив патологии. — 2008. — Т. 70, № 2. — С. 59–62.
3. *Карсаева В. В.* Материнско-плодовые корреляции гемодинамики при фетоплацентарной недостаточности / В. В. Карсаева, Ю. В. Рец // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19, № 5. — С. 114–115.
4. *Лечиева Э. У.* Иммунохимические критерии раннего прогнозирования постнатальной адаптации / Э. У. Лечиева, С. П. Синчихин // Журнал практического акушера-гинеколога. — 2008. — № 1/2. — С. 15–18.
5. *Рец Ю. В.* Интегральная оценка взаимоотношений гемодинамики матери и плода при физиологической беременности / Ю. В. Рец, Г. А. Ушакова // Успехи современного естествознания. — 2010. — № 3. — С. 37–39.
6. *Ушакова Г. А.* Кардиоинтервалография в исследовании функционального состояния системы мать-плацента-плод / Г. А. Ушакова, Ю. В.

Рец // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — Т. 4, № 3. — С. 78–82.

REFERENCES

1. Abramchenko V.V., Shabalov N.P. Clinical Perinatology. Petrozavodsk, 2005. 424 p.
2. Glubokhovets B.I., Retz Yu.V. Compensatory, adaptive and pathologic reactions of fetus with the chronic fetoplacental insufficiency. *The Archive of Pathol* 2008; 70 (2): 59-62.
3. Karsaeva V.V., Retz Yu.V. The Maternal-fetal correlations of hemodynamics with the fetoplacental insufficiency. *Siberian medical periodical*. Tomsk, 2011; 19 (5): 114-115.
4. Lechieva E.U., Sinchikhin S.P. Immunochemical criteria of the early prognostication of the post-natal adaptation. *Magazine of the practical obstetrician & gynecologist* 2008; 1/2: 15-18.
5. Retz Yu.V., Ushakova G.A. The integral estimation of the interrelations of the mothers and fetal hemodynamics in physiological pregnancy. *The successes of contemporary natural science*. 2010; 3: 37-39.
6. Ushakova G.A., Retz Yu.V. Cardiovitalography in a study of the functional state of system mother-placenta-fetus. *Questions of gynec., obstetr. and perinatology* 2010; 4 (3): 78-82.

Надійшла 16.04.2014

УДК (616.316-007.61+615.831.2):616.092.4

І. К. Новицька

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ НА РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ДИСФУНКЦІЇ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕМІНЕРАЛІЗУЮЧОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЕСУ ЗУБІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК (616.316-007.61+615.831.2):616.092.4

И. К. Новицкая

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НА РАЗНЫХ МОДЕЛЯХ ДИСФУНКЦИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕГО ГЕЛЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Нами разработан реминерализующий гель для полости рта «Слюрем» с эффектом искусственной слюны для лиц с гипосаливацией. В состав геля включены препараты кальция, фосфора и фтора.

Кариеспрофилактическую эффективность геля изучали на двух моделях снижения саливации: первая обусловлена токсическим поражением слюнных желез метилметакрилатом, вторая — атропिनсовая модель.

Исследования показали, что гель для полости рта «Слюрем» уменьшает распространенность и интенсивность кариеса.

Ключевые слова: реминерализующий гель, гипосаливация, кариес, эксперимент.



EXPERIMENTAL STUDYING OF REMINERALIZATION GEL USE EFFICIENCY FOR CARIES PREVENTION ON DIFFERENT MODELS OF SALIVARY GLANDS DYSFUNCTION*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The purpose of this research consisted of experimental estimation of caries prevention efficiency of gel for the oral cavity "Slurem" with the effect of artificial saliva for persons with sialoschisis (Patent of Ukraine N 81886 of 10.07.2013).

Materials and research methods. Researches were conducted on experimental animals — white rats. We developed remineralization gel for the oral cavity "Slurem" with the effect of artificial saliva for persons with sialoschisis. The composition of gel included preparations of calcium, phosphorus and fluorine. Efficiency of gel was studied on 2 models of sialosis decrease: the first one is caused by toxic defeat of salivary glands by methylmethacrylate, the second one — atropine model.

The results and discussion. The results of research showed that prevalence and intensity of caries at treatment of mucous membrane of the oral cavity for animals increased a monomer almost by 20%, and at treatment an atropine — more than by 28% as compared to intact animals.

Application of gel considerably brought down prevalence and intensity of caries on both models of salivary glands (treatment of mucous membrane of the oral cavity by monomer by 39.7% and by atropine — by 43.7%).

Key words: remineralization gel, sialoschisis, caries, experiment.

Сьогодні все більшої актуальності набуває проблема гіпосалівації [1–3].

Слід зазначити, що зниження функціональної активності слинних залоз спостерігається майже у половини населення [4]. При цьому крайній ступінь гіпосалівації — ксеростомія обумовлює абсолютну сухість слизових оболонок порожнини рота [5; 6].

При зменшенні слиновиділення в порожнині рота порушується гомеостаз, представлений різними системами: кислотнo-лужною, мікробною, мінеральною, імунною, антиоксидантно-прооксидантною та ін., що призводить до розвитку стоматологічної патології, і в першу чергу — демінералізації зубів і запалення слизової оболонки ротової порожнини [2; 7–9].

Для запобігання розвитку стоматологічних захворювань у людей з гіпосалівацією пропонуються різні методи, основна суть яких зводиться до відшкодування в ротовій порожнині дефіциту біологічно активних компонентів, що надходять разом зі слиною.

Мета цього дослідження полягала в експериментальній оцінці карієспрофілактичної ефективності гелю для порожнини рота «Слюрем».

Нами розроблений ремінералізуючий гель для порожнини рота «Слюрем» з ефектом штучної слини для осіб з гіпосалівацією (Патент України № 81886 від 10.07.2013 р.). До

складу гелю включені препарати кальцію, фосфору і фтору.

Обґрунтуванням до розробки гелю було те, що при зниженні функціональної активності слинних залоз зменшується мінералізуючий потенціал ротової рідини і сповільнюються процеси мінералізації зубів. Завдяки урівноважені процеси мінералізації та демінералізації зміщуються у бік демінералізації. Це сприяє розвитку каріозного процесу.

Тому при розробці рецептури гелю для ротової порожнини в першу чергу враховували цей чинник.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на експериментальних тваринах — білих щурах.

Карієспрофілактичну ефективність гелю вивчали на двох моделях зниження слиновиділення: перша модель зумовлена токсичним ураженням слинних залоз метилметакрилатом (мономер) [10], друга — атропінова модель [11].

Раніше нами було показано, що використання цих моделей викликає дисфункцію слинних залоз у експериментальних тварин. При цьому тривале введення в порожнину рота метилметакрилату призводить до деструктивних змін слинних залоз із подальшим зменшенням салівації та слиновиділення, а під впливом атропінового навантаження залози активно функціону-

ють, проте слини виділяється мало [12].

Отже, загальним для обох моделей є зменшення об'єму слини, що надходить у ротову порожнину.

Результати дослідження та їх обговорення

Для відтворення моделей контрагенти — мономер і атропін — наносили на слизову оболонку порожнини рота (СОПР) білих щурів впродовж 1 міс. Оскільки СОПР має високу усмоктувальну здатність, контрагенти швидко потрапляли в регіональний кровоток, що здійснює кровопостачання, у тому числі слинних залоз. Починаючи з другого тижня обробки СОПР мономером або атропіном, протягом наступних 30 днів гель у кількості 50 мг наносили на СОПР тварин і розподіляли по усій поверхні.

Досліджувані тварини (усього 50 щурів) були розділені на п'ять груп: 1-ша — інтактні тварини; 2-га — обробка СОПР 1 % розчином мономера (метиловий ефір метакрилової кислоти) протягом 1 міс. (модель № 1); 3-тя — обробка СОПР 1 % розчином атропіну сульфату (модель № 2); 4-та — використання моделі № 1 + гель «Слюрем»; 5-та — використання моделі № 2 + гель «Слюрем». По закінченні досліджень проводили евтаназію тварин (під тіопеналовим наркозом), у них виділяли зубощелепні блоки для вивчення розповсюдженості та інтенсивності карієсу [13].



Вплив гелю «Слюрем» на розповсюдженість та інтенсивність карієсу в експериментальних тварин, М±m

| Група тварин | Кількість каріозних уражень на одного щура | Глибина ураження зубів карієсом, бали |
|----------------------------------|--|---------------------------------------|
| Інтактні (контроль № 1) | 5,1±0,5 | 5,4±0,6 |
| Модель № 1 (аплікації мономером) | 6,3±0,4 $p_1 < 0,05$ | 6,8±0,4 $p_1 < 0,05$ |
| Модель № 1 + гель «Слюрем» | 3,8±0,5 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,001$ | 3,8±0,5 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,001$ |
| Модель № 2 (аплікації атропіном) | 7,1±0,6 $p_1 > 0,05$ | 7,6±0,4 $p_1 > 0,05$ |
| Модель № 2 + гель «Слюрем» | 4,0±0,4 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,001$ | 4,0±0,4 $p_1 > 0,05; p_2 < 0,001$ |

Примітка. Достовірність відмінностей розрахована: p_1 — щодо даних, зафіксованих у групі «інтактні»; p_2 — щодо даних, зафіксованих у групі «модель».

Результати досліджень протикаріозної активності гелю «Слюрем» наводяться в табл. 1.

Результати досліджень показали, що розповсюдженість та інтенсивність карієсу при обробці СОПР мономером у тварин збільшилася майже на 20 %, а при обробці атропіном — більш ніж на 28 % порівняно з інтактними тваринами.

Застосування гелю значно зменшило розповсюдженість та інтенсивність карієсу на обох моделях дисфункції слинних залоз (обробка СОПР мономером на 39,7 % і атропіном — на 43,7 %). Достовірність відмінностей $p < 0,001$.

Особливо привертало увагу те, що показники розповсюдженості та інтенсивності карієсу у тварин, СОПР яких обробляли гелем, були значно нижчими, ніж у групі інтактних тварин.

Таким чином, на підставі проведених досліджень зроблено висновок, що гель для порожнини рота «Слюрем», який має ефект слини і містить мінеральні компоненти, — це комплекс із карієсінгібуючою дією. Механізм зменшення ураження зубів карієсом експериментальних тварин пов'язаний з підвищенням мінералізуючого потенціалу ротової рідини за рахунок введених у гель джерел іонізованих форм фтору та кальцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Prevalence of xerostomia and hyposalivation in the nursing home and the relation with number of prescribed medication / G. J. van der Putten, H. S. Brand, C. P. Bots, A. van Nieuw Amerongen // *Semin. Oncol.* — 2002. — Vol. 29, N 6, Suppl. 19. — P. 71–79.
2. Diagnostic Potential of Saliva: Current State and Future Applications / T. Pfafe, J. Cooper-White, Beyerlein [et al.] // *C. Clin Chem.* 2011. — Vol. 7, N 2. — P. 365–368.
3. Oral mucosal status and major salivary gland function / A. Wolf, P. S. Fox, J. A. Ship [et al.] // *Oral Med. Oral Pathol.* — 2005. — Vol. 85, N 1. — P. 49–54.
4. Давиденко А. Б. Частота определения ксеростомии при анкетировании населения разных возрастных групп / А. Б. Давиденко, К. К. Борчалинская // *Dental Forum.* — 2008. — N 3. — С. 60–64.
5. Abert O. A. Xerostomia. Causes and effect / O. A. Abert // *J. Prosthet. Dent.* — 2006. — Vol. 84, N 1. — P. 77–81.
6. Терешина Т. П. Ксеростомия. Этиология и патогенез в свете совре-

менных представлений / Т. П. Терешина // *Дентальные технологии.* — 2006. — № 3/4. — С. 5–8.

7. Eubanks D. L. The basics of saliva / D. L. Eubanks, K. A. Woodruff // *J. Vet. Dent.* — 2010. — Vol. 27, N 4. — P. 266–267.

8. Милехина С. А. Кариес зубов у детей: значение локальных нарушений кальций-фосфорного обмена / С. А. Милехина // *Фундаментальные исследования.* — 2011. — № 10. — С. 314–318.

9. Бутвиловский А. В. Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов / А. В. Бутвиловский, Е. В. Барковский, И. С. Кармалкова // *Вестник Витебского гос. мед. ун-та.* — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 138–144.

10. Терешина Т. П. Влияние остаточного мономера акриловых зубных протезов на функциональную активность слюнных желез (экспериментальное исследование) / Т. П. Терешина, Р. И. Бабий // *Вісник стоматології.* — 2005. — № 2. — С. 25–27.

11. Новицька І. К. Вивчення дії атропіну на функціональну активність слинних залоз в експерименті / І. К. Новицька // *Вісник стоматології.* — 2012. — № 2. — С. 20–22.

12. Новицька І. К. Патоморфологічні зміни підщелепних слинних залоз щурів в умовах експериментальної гіпосалівації / І. К. Новицька, В. В. Віт // *Вісник стоматології.* — 2012. — № 4. — С. 5–8.

13. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота : метод. рекомендації / упоряд. : Т. П. Терешина, К. М. Косенко [та ін.]. — К. : Фарм. центр МОЗ України, 2003. — 42 с.

REFERENCES

1. Van der Putten G.J., Brand H.S., Bots C.P., van Nieuw Amerongen A. Prevalence of xerostomia and hyposalivation in the nursing home and the relation with number of prescribed medi-

cation. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (6), Suppl. 19, p. 71-79.

2. Pfafe T., Cooper-White J., Beyerlein et al. Diagnostic Potential of Saliva: Current State and Future Applications. *C. Clin Chem.* 2011; 7 (2): 365-368.

3. Wolf A., Fox P.S., Ship J.A. et al. Oral mucosal status and major salivary gland function. *Oral Med. Oral Pathol.* 2005; 85 (1): 49-54.

4. Davydenko A.B., Borchalinskaya K. K. Frequency of exposure of xerostomia at the questionnaire of population of different age-dependent groups. *Dental Forum.* 2008; 3: 60-64.

5. Abert O.A. Xerostomia. Causes and effect. *J. Prosthet. Dent.* 2006; 84 (1): 77-81.

6. Tereshina T.P. Xerostomia. Etiology and pathogeny in the light of modern presentations. *Dentalnyie technologii* 2006; 3/4: 5-8.

7. Eubanks D.L., Woodruff K.A. The basics of saliva. *J. Vet. Dent.* 2010; 27 (4): 266-267.

8. Milekhina S.A. Caries of teeth at children: sense of local violations of calcium-phosphorus exchange. *Fundamentalnyie issledovaniya* 2011; 10: 314-318.

9. Butvilovskiy A.V., Barkovskiy E.V., Karmalkova I.S. Chemical foundation of demineralization and remineralization of teeth enamel. *Vestnik Vitebskogo gos. meditsinskogo un-ta* 2011; 1: 138.

10. Tereshina T.P., Babiy R.I. Influence of remaining monomer of acrylic dentures on functional activity of salivary glands. *Vestnik stomatologii* 2005; 2: 25-27.

11. Novitskaya I.K. Study of action of atropine on functional activity of salivary glands in an experiment. 2012; 2: 20-22.

12. Novitskaya I.K., Vit V.V. Pathomorphologic changes of submandibular salivary glands of rats under conditions of experimental hyposalivation. *Vestnik stomatologii* 2012; 4: 5-8.

Надійшла 11.04.2014





УДК 618.3+618.14-002

А. А. Трушкевич, Т. Г. Филоненко, А. Д. Мысенко, А. А. Стефанович

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

ГУ «Крымский государственный медицинский университет
им. С. И. Георгиевского», Симферополь

УДК 618.3+618.14-002

А. А. Трушкевич, Т. Г. Филоненко, А. Д. Мысенко, А. А. Стефанович

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», Симферополь

В современном акушерстве и гинекологии одной из наиболее актуальных проблем является проблема эндометриоза. Данное заболевание называют «болезнью цивилизации». Эндометриоз встречается в любом возрасте. По данным различных источников, эндометриозом страдает 10–30 % женщин, а в структуре стойкого болевого тазового синдрома эндометриоз занимает одно из первых мест (80 % пациенток). Среди пациенток с бесплодием эндометриоз встречается в 30 % случаев. Чаще всего наблюдается генитальный эндометриоз, но у 6–8 % пациенток выявляются экстрагенитальные формы эндометриоза. В нашей клинике зафиксирован редкий случай изолированной формы экстрагенитального эндометриоза послеоперационного рубца. Проведено детальное изучение данного случая с вовлечением смежных специалистов. Изолированность эндометриозного поражения не подтверждает ни одну из классических теорий развития эндометриоза. Однако изолированность эндометриозного поражения без исходного генитального эндометриоза свидетельствует о риске развития данной патологии в группе пациентов с отягощенным оперативным анамнезом. По результатам иммуногистохимического исследования изолированного очага эндометриоза отмечается высокий уровень экспрессии прогестероновых и умеренно выраженный — эстрогенных рецепторов, обуславливая необходимость проведения гормональной терапии в послеоперационном периоде. Длительная терапия, представленная сменой препаратов аГнРГ и пероральных прогестагенов (диеногеста — «Визан»), патогенетически обоснована и обеспечивает достаточный уровень противорецидивной защиты.

Ключевые слова: изолированная форма экстрагенитального эндометриоза, этиология, редкая форма.

UDC 618.3+618.14-002

A. A. Trushkevich, T. G. Filonenko, A. D. Mysenko, A. A. Stefanovich

ANALYSIS OF CASE OF THE EXTRAGENITAL ENDOMETRIOSIS ISOLATED FORM

SI "Crimean State Medical University named after S. I. Georgievskiy", Simferopol

Problem of endometriosis is one of the most actual in modern obstetrics and gynecology. This disease is called "a civilization disease". Among endometriosis patients infertility is observed in 30% cases. Genital endometriosis is usually observed, but 6–8% of patients are suffering from extragenital form of endometriosis. In our clinic the exceptional case of the isolated form of extragenital endometriosis of the postoperative scar is registered. Detailed studying of this case with involvement of experts was carried out. Isolation of endometrioid defeat does not confirm any of classical theories of endometriosis development. However, the isolation of endometrioid lesions of genital endometriosis without source indicates a risk of development of this pathology in the group of patients with a burdenned operating history. Immunohistochemical study of the isolated focus of endometriosis notes the high level of the expression of progesterone and moderate estrogen receptors, resulting in the need for hormone therapy in postoperative period. Prolonged therapy is provided by the change of aGnRH and oral progestogen drugs (dienogesta "Vizan") and it ensures an adequate level of anti-relapse protection.

Key words: isolated form of extragenital endometriosis, etiology, rare form.



Впервые клинический случай эндометриоза был описан Рокитанским более 150 лет назад, однако и до сегодняшнего дня многие аспекты этого мультифакторного заболевания до конца не изучены, а широкий спектр теорий только подтверждает сложность данной патологии [1–3; 5]. В литературе дискутируется целый ряд теорий возникновения эндометриоза: нарушение эмбриогенеза, транслокации эндометрия во время менструации или в ходе оперативного лечения, диссеминации тканей эндометрия из полости матки по кровеносным или лимфатическим сосудам, последствия гормональных нарушений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–органы–мишени, теория измененного иммунного ответа, а также наследственной патологии и негативного влияния окружающей среды [2; 4; 6; 7]. Но ни одна из теорий не дает ответа на сложные механизмы патогенеза различных форм эндометриоза. Наиболее распространенной теорией патогенеза эндометриоза является гипотеза J. A. Sampson об имплантации жизнеспособных клеток эндометрия, выживании и дальнейшем развитии эндометриоидных имплантов. С одной стороны, для молекулярно-генетических дефектов зютопического эндометрия характерны патологические каскады синтеза эстрогенов, цитокинов, простагландинов, которые приводят к нарушению процессов спонтанного апоптоза, с другой — разнообразные иммунные нарушения приводят к сбою процессов элиминации эндометриоидных клеток [7; 8].

Экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ) — относительно редкая патология, при которой эндометриоидные гетеротопии обнаруживаются за пределами органов половой системы. Экстрагенитальный эндометриоз может быть единственной локализацией забо-

левания у одних женщин или сочетаться с наружным или внутренним эндометриозом у других. К распространенным локализациям ЭГЭ относится поражение послеоперационных рубцов. Так, еще в 1934 г. Н. Harbitz опубликовал 193 наблюдения эндометриоза лапаротомических рубцов. Несколько реже встречается эндометриоз пупка. По данным J. Latcher (1953), проанализировавшего наблюдения различных авторов, частота его варьирует от 0,4 до 4 % по отношению ко всем локализациям.

Кишечник обычно поражается эндометриозом вторично, в результате распространения процесса из яичников, позадишеечного очага или перешейка матки на стенку кишки. Реже наблюдается переход эндометриоза на кишку из послеоперационных рубцов и пупка. Первичное поражение кишечника (при отсутствии эндометриоза других органов, из которых он мог бы распространяться на кишку) наблюдается редко и происходит в результате гематогенного или лимфогенного занесения элементов эндометрия в стенку кишки [2]. Из числа менструирующих женщин 1–2 % страдают эндометриозом прямой и сигмовидной кишок. По данным Н. Spjut и D. Perkins (1959), у 18–25 % женщин с эндометриозом органов таза поражается кишечник. Из всех отделов кишечника эндометриоз чаще всего (70–80 %) поражает прямую и сигмовидную кишку, затем тощую, реже — слепую и еще реже — червеобразный отросток. Органы мочевой системы при распространенных формах эндометриоза вовлекаются в процесс у 1–3 % женщин. Эндометриоз легких, плевры и диафрагмы относится к наиболее редким локализациям экстрагенитальной формы заболевания [1; 2; 5–8].

Для больных с экстрагенитальным эндометриозом характерен репродуктивный воз-

раст, цикличность клинических проявлений заболевания, их связь у женщин репродуктивного и пременопаузального периодов с менструальным циклом, оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе, а для экстрагенитального эндометриоза органов брюшной полости — сочетание с генитальным эндометриозом. Данная патология характеризуется типовой гистологической картиной, свойственной эндометриоидной болезни: сочетанием желез, выстланных эпителием эндометриального типа с эндометриальной цитогенной стромой, вариабельной частотой кровоизлияний, отложением гемосидерина, тенденцией к кистозной и фибропластической трансформации. В эпителиальном и стромальном компонентах гетеротопий обнаружена экспрессия рецепторов к стероидным гормонам. Еще более сложными представляются вопросы экстрагенитального эндометриоза, особенно при отсутствии генитального источника эндометриоза, что имело место в данном, достаточно редком клиническом случае

Больная Б., 28 лет, обратилась с жалобами на болезненность, отечность, локальную гиперемию и гипертермию в области послеоперационного рубца вследствие аппендэктомии. Вышеуказанные жалобы имели периодический характер с обострением процесса накануне месячных и беспокоили пациентку в течение последнего года.

Из общего анамнеза — соматически здорова. Состоит на учете по поводу миопии высокой степени, в связи с чем проведено 5 этапов операции лазерной коррекции сетчатки.

Гинекологический анамнез: менархе с 14 лет, менструальный цикл не нарушен, месячные безболезненные.

В возрасте 20 лет, т. е. 8 лет назад произведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения по



экстрагенитальным показаниям (миопия высокой степени). Послеоперационный период протекал гладко, выписана на 4-е сутки домой с ребенком. Аппендэктомия проведена 3 года назад.

При объективном осмотре обращает внимание наличие двух послеоперационных рубцов: рубец после операции кесарева сечения (при пальпации безболезненный, белесоватый) и рубец после аппендэктомии длиной 8 см, шириной 1,5–2 см (отмечается его локальная отечность, гиперемия, пальпаторно болезненный, уплотнен, не спаян с окружающими тканями).

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) послеоперационного рубца подтвержден диагноз ЭГЭ, а именно эндометриоз послеоперационного рубца. Заключение УЗИ послеоперационного рубца: в правой подвздошной области определяется образование неоднородной структуры без четких контуров, размерами 28×18×24 мм без кровотока в режиме цветного доплеровского картирования (рис. 1).

При гинекологическом обследовании и УЗИ органов малого таза патологических изменений не выявлено.

При лабораторном обследовании диагностированы:

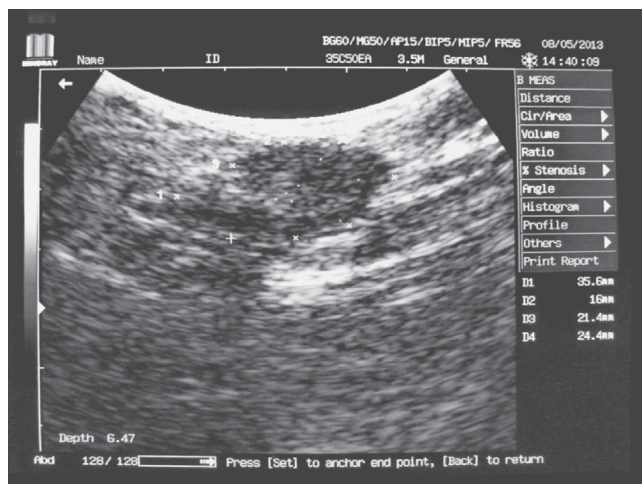
- умеренная гиперпролактинемия (уровень пролактина составил 26 нг/мл);

- незначительная гиперэстрогемия (показатель эстрадиола в конце 2-й фазы составил 246 нг/мл);

- показатели СА-125 и РЭА незначительно выше нормы (38 и 5,5 нг/мл соответственно).

После совместной консультации с хирургом принято решение о выполнении симультантной операции — диагностической лапароскопии органов и гистероскопии для исключения генитального эндометриоза, а также иссечения опухолевидного образования в области послеоперационного рубца.

Рис. 1. Ультразвуковое исследование послеоперационного рубца



При проведении диагностической лапароскопии данных, подтверждающих генитальный эндометриоз, не выявлено: тело матки нормальных размеров, придатки с двух сторон не изменены. Жидкости в брюшной полости и позади-маточном пространстве не отмечено. При детальном осмотре ретроцервикального пространства, яичников, области послеоперационного рубца на матке, париетальных и висцеральных листков брюшины, кишечника и сальника эндометриозных очагов не выявлено.

Проведена гистероскопия с последующим взятием биоптата эндометрия — данных о наличии аденомиоза не выявлено. Результаты гистологического исследования соскоба эндометрия: эндометрий характерен для фазы ранней секреции. Железы приобретают неправильную форму. Эпителий желез преимущественно однорядный с наличием субвакуолей. В строме эндометрия отек, очаги лимфоцитарной и геморрагической инфильтрации (рис. 2).

При удалении эндометриозного поражения линейным доступом в проекции послеоперационного рубца в правой подвздошной области рассечена кожная триада. Под фасцией Томпсона обнаружено опухолевидное образование плотно-эластической консистенции без четких границ раз-

мером ≈ 8×10 см, с частичной инвазией апоневроза наружной кривой мышцы живота. Опухоль выделена в пределах визуальной интактных тканей при помощи инструментальной диссекции и монополярной коагуляции. Целостность апоневроза восстановлена ушиванием «край в край», послойные швы с оставлением резиновых выпускников (рис. 3).

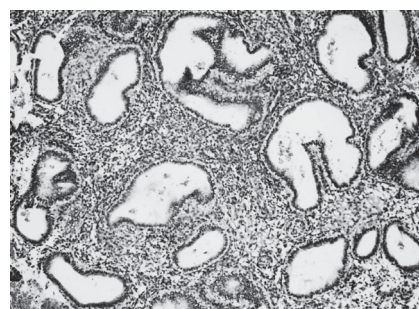


Рис. 2. Фрагмент эндометрия. Фаза ранней секреции (16-й день цикла). Окраска гематоксилином и эозином. ×200

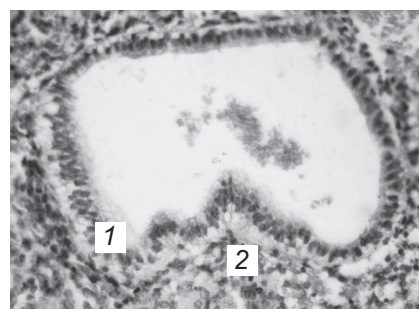


Рис. 3. Фрагмент эндометрия. Фаза ранней секреции (16-й день цикла). Субвакуоли (1) и глыбки гемосидерина (2). Окраска гематоксилином и эозином. ×400

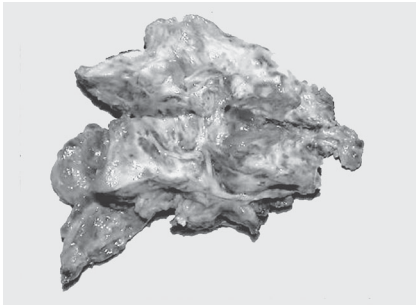


Рис. 4. Макроскопическая картина удаленного операционного материала

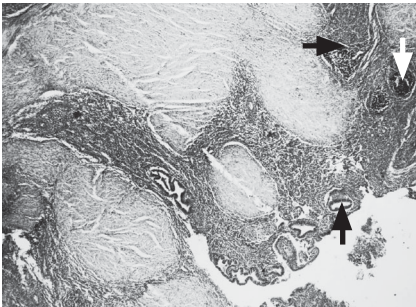


Рис. 5. Фрагмент фиброзной ткани с очагом эндометриоза. Фаза ранней секреции (16-й день цикла). Лимфоидные фолликулы (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

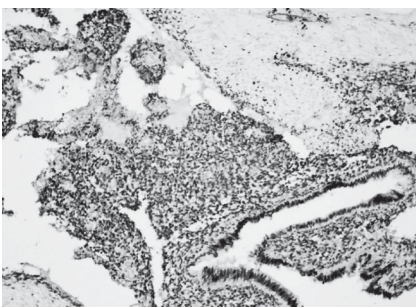


Рис. 6. Очаг эндометриоза. Выраженная экспрессия рецепторов к прогестерону. Иммуногистохимия. Система визуализации EnVision™ FLEX+. $\times 200$

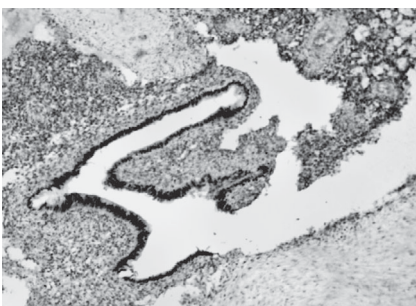


Рис. 7. Очаг эндометриоза. Выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену. Иммуногистохимия. Система визуализации EnVision™ FLEX+. $\times 200$

Операционный материал эндометриоидного очага из рубца передней брюшной стенки, отправленный на патогистологическое исследование, гистологически был представлен множественными очагами эндометриоза различных размеров, располагающимися среди фиброзной ткани (рис. 4). Железы имели овальную или неправильную извитую форму. Эпителий желез с явлениями пролиферации, субвакуоли отсутствовали. В эндометриоидной ткани обнаруживаются выраженные признаки хронического воспаления, проявляющиеся наличием лимфоцитарной инфильтрации с формированием лимфоидных фолликулов (рис. 5). Также отмечаются геморрагическая инфильтрация и наличие глыбок гемосидерина (см. рис. 3).

При иммуногистохимическом исследовании определялась выраженная экспрессия к прогестерону. Позитивная реакция отмечается как в эпителии желез, так и в эндометриальной строме, распространяющейся в фиброзную ткань послеоперационного рубца (рис. 6).

Экспрессия рецепторов к эстрогену расценена как умеренно-выраженная в строме и эпителии желез (рис. 7).

При исследовании рецепторов к пролактину позитивная реакция отсутствовала.

Пациентке в послеоперационном периоде назначено лечение агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) с целью профилактики рецидивирования заболевания («Диферелин 3,75») курсом на 3 мес. с последующим приемом препарата «Визан» длительно — 9 мес. Позитивный клинический эффект от проведенной терапии отмечен положительными клиническими результатами при динамическом контроле через 6, 9 и 12 мес., что свидетельствует о правильности выбранной стратегии и тактики в ведении данного клинического случая с изолирован-

ной формой экстрагенитального эндометриоза послеоперационного рубца.

Выводы

1. Изолированность эндометриоидного поражения без исходного генитального эндометриоза свидетельствует о риске развития данной патологии в группе пациентов с отягощенным оперативным анамнезом.

2. По результатам иммуногистохимического исследования изолированного очага эндометриоза отмечается высокий уровень экспрессии прогестероновых и умеренно выраженный — эстрогенных рецепторов, обуславливая необходимость проведения гормональной терапии в послеоперационном периоде.

3. Длительная терапия, представленная сменой препаратов аГнРГ и пероральных прогестагенов (диеногеста — «Визан»), патогенетически обоснована и обеспечивает достаточный уровень противорецидивной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манухин И. Б. Пропедевтика эндоскопической хирургии в гинекологии / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий, Г. М. Местергази. — М. : Династия, 2003.
2. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Савельева Г. М. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Г. М. Савельева. — М. : МИА, 2006. — 720 с.
4. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis / L. Fedele, G. Zanconato, S. Bianchi [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 193. — P. 1057–1065.
5. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin / S. Ferrero, L. H. Abbamonte, M. Parisi [et al.] // Fertil Steril. — 2006. — [Epub ahead of print].
6. Endoscopic treatment of deep infiltrating endometriosis (DIE) involving the bladder and rectosigmoid colon / A. Langebrekke, O. Istret, B. Busund [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 2006. — Vol. 85. — P. 712–715.



7. Possover M. Isolated infiltrative endometriosis of the sciatic nerve: a report of three patients / M. Possover, V. Chiantera // *Fertil Steril*. – 2007. – Vol. 87. – P. 417–419.

8. Stratton P. The tangled web of reasons for the delay in diagnosis of endometriosis in women with chronic pelvic pain: will the suffering end? / P. Stratton // *Fertil Steril*. – 2006. – Vol. 86. – P. 1302–1304.

REFERENCES

1. Manukhin I.B., Vysotsky M.M., Mestergazi G.M. Propedeutics of endoscopic surgery in gynecology. — Moscow, Dinastia, 2003.

2. Manukhin I.B., Tumilovich L.G. Gevorkyan M.A. Clinical lectures on the Gynecological Endocrinology. Moscow, GEOTARMedia, 2006.

3. Savelyeva G. M. Handbook of obstetrics, gynecology and perinatology. M., MIA, 2005. 720 p.

4. Fedele L., Zanconato G., Bianchi S. et al. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2005; 193: 1057-1065.

5. Ferrero S., Abbamonte L.H., Parisi M. et al. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptore-

lin. *Fertil Steril* 2006. – [Epub ahead of print].

6. Langebrekke A., Istre O., Busund B. et al. Endoscopic treatment of deep infiltrating endometriosis (DIE) involving the bladder and rectosigmoid colon. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand* 2006; 85: 712-715.

7. Possover M., Chiantera V. Isolated infiltrative endometriosis of the sciatic nerve: a report of three patients. *Fertil Steril* 2007; 87: 417-419.

8. Stratton P. The tangled web of reasons for the delay in diagnosis of endometriosis in women with chronic pelvic pain: will the suffering end? *Fertil Steril* 2006; 86: 1302-1304.

Поступила 28.04.2014

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





«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, чиї 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'KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), Yu. M. Sivolap, V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

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 |