

ISSN 2304-7437

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ОСЕРЕДОК  
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА



# ПРИКАРПАТСЬКИЙ ВІСНИК НТШ

## Пульс



**4(20)-2012**



**SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY**  
**department of IVANO-FRANKIVSK**

**PRECARPATHIAN BULLETIN**  
**of the SHEVCHENKO**  
**SCIENTIFIC SOCIETY**

**Pulse**

**4(20) 2012**

Ivano-Frankivsk  
2012

**ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ОСЕРЕДОК  
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА**

**ПРИКАРПАТСЬКИЙ  
ВІСНИК НТШ**

**Пульс**

**4(20) 2012**

Івано-Франківськ  
2012

# ПРИКАРПАТСЬКИЙ ВІСНИК НТШ

Головний редактор – д.т.н. В.М.Мойсишин

## Пульс

У випусках серії “Пульс” публікуються наукові матеріали за напрямками:

- Клінічна медицина
- Теоретична медицина
- Біологія

**Редактори:** д.м.н. М.М.Рожко, д.біол.н. Г.М.Ерстенюк

**Відповідальні секретарі:** к.філол.н М.І. Сулятицький

### Редакційна колегія:

докт.медицини К.Бальцер (Мюльгейм, Німеччина), докт. медицини Р.Вагнер (Джорджтаун, США), д.м.н. І.П.Вакалюк, д.м.н. Н.Г.Вірстюк, д.м.н. О.І.Волошин (Чернівці), д.м.н. Л.В.Глушко, д.м.н. В.В.Дзвонковська, д.м.н. О.І.Дельцова, д.м.н. Т.Д.Заболотний (Львів), д.м.н. В.О.Калугін (Чернівці), д.м.н. І.Г.Купновицька, д.м.н. І.Я.Ломницький (Львів), д.м.н. В.Г.Міщук, д.м.н. В.Є.Нейко, д.м.н. М.М.Островський, д.м.н. М.М.Покровський (Львів), д.м.н. В.І.Попович, д.м.н. В.К.Ташук (Чернівці), д.м.н. М.І.Швед (Тернопіль), д.м.н. Р.І.Яцишин;

д.м.н. С.Б.Герашенко, д.м.н. Б.В.Грицуляк, д.м.н. Л.М.Заяць, д.м.н. Л.Є.Ковальчук, д.м.н. В.А.Левицький, докт.медицини П.Ленк (Тюбінгем, Німеччина), д.м.н. О.Д.Луцик (Львів), д.м.н. І.О.Михайлюк, д.м.н. А.П.Мотуляк, д.м.н. Ю.І.Попович, д.м.н. А.В.Скальний (Москва, Росія), д.м.н. В.І.Шепітько (Полтава), д.м.н. А.М.Ященко (Львів).

д.біол.н. І.П.Ковальчук (Летбридж, Канада), д.біол.н. О.Ковальчук (Летбридж, Канада), д.біол.н. В.І.Лушак, д.біол.н. М.І.Мойсеєнко, д.біол.н. Л.Г.Петрина, д.біол.н. В.П.Стефурак.

ПРИКАРПАТСЬКИЙ  
ВІСНИК  
НАУКОВОГО  
ТОВАРИСТВА  
ім. ШЕВЧЕНКА  
4(20)-2012

Науковий журнал  
Видається у чотирьох  
серіях

ЧИСЛО, СЛОВО,  
ДУМКА, ПУЛЬС  
(по одному випуску  
кожної серії щороку)

Заснований у 2008 році  
Реєстраційне свідоцтво  
КВ № 14628-3599  
від 10 жовтня 2008 р.  
видане Міністерством  
юстиції України

ЗАСНОВНИКИ:

Івано-Франківський  
осередок Наукового  
товариства ім. Шевченка

Прикарпатський  
національний університет  
імені Василя Стефаника

Івано-Франківський  
національний технічний  
університет нафти і газу

Івано-Франківський  
національний медичний  
університет

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- О. Д. Александрук, Н. Ю. Сенишин**  
Особливості перебігу atopічного дерматиту та екземи у дорослих ..... 9
- Ю. Б. Чайковський, О. І. Дельцова, С. Б. Геращенко**  
Стовбурові клітини грудної залози та їх участь у канцерогенезі ..... 18
- Н. М. Галюк**  
Синдром судинного старіння і атеросклероз у хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня ..... 27
- В. В. Голотюк**  
Особливості діагностики та результати хірургічного лікування хворих на рак ободової кишки, ускладнений непрохідністю (за матеріалами лікувальних закладів Івано-Франківської області протягом 2000-2010 рр.) ..... 36
- С. Б. Геращенко, О. І. Дельцова, А. Д. Захараш, Г. Б. Кулинич, О. Р. Кушнір**  
Досвід застосування комп'ютерної морфометрії в експериментальних і клінічних дослідженнях патологічного стану печінки ..... 43
- А. Б. Костишин, М. М. Рожко, Л. І. Пелехан**  
Протокол електроміографічного дослідження жувальних та скроневих м'язів у пацієнтів із зниженою висотою прикусу з допомогою електронейромиографа «Нейро-ЕМГ-Микро» ..... 49

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

76025

м. Івано-Франківськ,  
вул. Шевченка, 79  
Івано-Франківський  
осередок Наукового  
товариства ім. Шевченка  
тел. +380 (342) 72-71-31  
e-mail: [math@nung.edu.ua](mailto:math@nung.edu.ua)  
<http://pvntsh.org.ua>

Відповідальність за до-  
стовірність наведених  
у статтях даних несуть  
автори публікацій

Передрук – тільки  
з дозволу редакції

Друкується за ухвалою  
Президії Івано-  
Франківського осередку  
Наукового товариства  
ім. Шевченка

© Івано-Франківський  
осередок НТШ, 2012

© Видавництво “Плай”  
Прикарпатського націо-  
нального університету  
імені Василя Стефаника,  
2012

**М. М. Островський, О. І. Варунків**  
Вплив куріння на органи дихання ... 55

**Н. В. Александрук**  
Ураження слухового аналізатора  
при різних стадіях ниркової недо-  
статності ..... 67

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

**Я. Л. Ванджура**  
Порівняльний аналіз обміну сполучної  
тканини та функціональних характе-  
ристик лівого шлуночка у хворих на  
артеріальну гіпертензію у поєднанні з  
ішемічною хворобою серця ..... 78

**О. Р. Лучко**  
Субклінічні ознаки ураження судин у  
хворих на хронічний пієлонефрит з  
артеріальною гіпертензією та їх меди-  
каментозна корекція ..... 85

**В. І. Зозуляк**  
Порушення мінерального обміну як  
один із патофізіологічних патогенети-  
чних механізмів розвитку запального  
процесу у хворих на туберкульоз та  
його корекція ..... 91

**Л. М. Шеремета**  
Про побічні реакції та співвідношення  
критеріїв «користь/ризик» при засто-  
суванні лікарських засобів, що впли-  
вають на нервову систему (за даними  
повідомлень, зареєстрованих в Івано-  
Франківській області протягом 2007-  
2012 рр.) ..... 100

**С. І. Голотюк, М. І. Гнидюк, В. А. Живецький,  
І. С. Голотюк, С. С. Горошко**

Порівняльна характеристика ефективності методів неоад'ювантної хіміо-променевої терапії у комплексному лікуванні хворих на місцево-поширені форми раку грудної залози ..... 106

**Т. І. Терен**

Особливості застосування доопераційної хіміопроевеневої терапії у лікуванні хворих на резектабельний рак ободової кишки ..... 112

**В. М. Штурмак**

Дослідження динаміки змін оклюзійних контактів у пацієнтів, ортопедичне лікування яким проведено частковими знімними пластинковими протезами ..... 120

**О. І. Тучак**

Зміни системи перекисного окислення ліпідів за умов корекції гіпотиреозу препаратом "Йодид-100" та  $\alpha$ -токоферолом ..... 127

## БІОЛОГІЯ

**Л. Є. Ковальчук, О. С. Ястребова, І. П. Ковальчук**

Молекулярно-генетичні ефекти ґрунтів м. Івано-Франківська, визначені за допомогою гетерозиготних рослин *NICOTIANA TABACUM* *SU/+* ..... 132

**С. М. Генік**

Хронобіологічні аспекти добових ритмів ..... 139

**С. І. Данилів**

Імуносичність свинцю та його сполук ..... 148



## ІНФОРМАЦІЯ

**С. М. Геник**

Хвороби і смерть Т.Г. Шевченка ..... 158

**О. І. Бульбук, О. В. Бугерчук**

Сучасні аспекти виховання студентів вищих медичних навчальних  
закладів ..... 176

Відомості про авторів ..... 182

# Теоретична медицина

---

---

УДК: 616-071+616-092+616-07+616-08+616.5-002

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА ЕКЗЕМИ У ДОРΟΣЛИХ

**О. Д. Александрук, Н. Ю. Сенишин**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра дерматології та венерології; 76018, Івано-Франківськ, вул. К. Данила, 8*

*У зв'язку із великою поширеністю atopічного дерматиту та екземи, проведено аналіз клініко-анамнестичних ознак таких хворих дорослого віку, що перебувають на лікуванні в дерматологічних стаціонарах та в ранній період після виписки зі стаціонару. При порівнянні типових анамнестичних риси хворих встановлено спільні та відмінні ознаки. Оцінено успішність стаціонарної фази лікування обох захворювань та динаміку висипань у ранньому періоді спостереження за хворими. Встановлено наявність проявів захворювань у більшості пацієнтів обох груп на час виписки з стаціонару та погіршення їх перебігу в невеликій кількості хворих протягом місячного спостереження. Лише третина пацієнтів готова до ефективної співпраці з медперсоналом внаслідок особливості ставлення до своєї хвороби.*

**Ключові слова:** *атопічний дерматит, істинна екзема, анамнез, лікування, ставлення до хвороби*

Поширеність алергічних захворювань, які називають «спадкоємцями і хворобами цивілізації», в світі набуває загрозливого характеру. [3]. В даний час більше 10% населення планети страждають на різні алергічні захворювання [3, 6]. Серед них великої поширеності набуває atopічний дерматит (АД) – хронічне запальне захворювання, що рецидивує, характеризується свербінням шкіри та віковими особливостями клінічних проявів. Щорічно в світі реєструють близько 29 млн. нових хворих на АД [5]. Захворювання розпочинається в дитячому віці і продовжується із віковими особливостями протягом життя пацієнта, у зв'язку із чим його доля тісно пов'язана із спеціалістами різного профілю – педіатрами, алергологами, сімейними лікарями та дерматологами. Із досягненням повноліття частішим стає звернення пацієнта до закладів

саме дерматологічного профілю. Перші діагнози atopічного дерматиту були виставлені майже 20 років тому, із початком вчення про цю недугу як самостійне захворювання. Тепер, із досягненням повноліття першими тоді пацієнтами, можна визначити найбільш характерні клінічні риси дорослих пацієнтів із АД. Оскільки істинна екзема (ІЕ) за своєю поширеністю не суттєво поступається АД, а у відповідності до деяких західних класифікацій є спорідненим із ним захворюванням, ми провели порівняльний аналіз успішності лікування цих дерматозів.

**Метою** нашого дослідження було встановлення типових клініко-анамнестичних рис дорослих пацієнтів із АД та ІЕ, вплив типового лікування в умовах дерматологічного стаціонару на перебіг цих захворювань та ставлення самих повнолітніх пацієнтів до своєї хвороби.

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереження перебувало 67 осіб (47 чоловіків та 20 жінок), госпіталізованих в дерматологічний стаціонар з приводу загострення АД. Віковий діапазон цієї групи становив 18-48 років: 33% – особи від 18 до 20 років, 45% – від 21 до 29 років, 15% – від 30 до 39 років, 7% – від 40 до 48 років. Діагноз АД виставляли згідно зі стандартами діагностики і терапії atopічного дерматиту [1, 62] за модифікованими клініко-лабораторними критеріями Ханніфіна та Райке, та користуючись наказом МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. та №312 від 08.05.2009 р. Також під спостереженням знаходились 62 особи (28 чоловіків та 34 жінки), госпіталізованих з приводу загострення істинної екземи. Віковий діапазон цієї групи становив 22-48 років: особи від 22 до 29 років – 28%, від 30 до 39 років – 37%, від 40 до 48 років – 35%.

Обстеження пацієнтів проводилось при поступленні в дерматологічний стаціонар, при виписці та через 1 місяць після завершення стаціонарного етапу лікування. Клінічне обстеження доповнювали оцінкою важкості перебігу за шкалою SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis – шкала atopічного дерматиту), розробленої для стандартизації діагнозу atopічного дерматиту [7]. Використовуючи коефіцієнт SCORAD (k), об'єктивно оцінювали ступінь тяжкості перебігу АД в кожного обстеженого:  $k < 25$  – легкий ступінь,  $25 < k < 50$  – середній ступінь,  $k > 50$  – тяжкий ступінь. Окремо оцінювали інтенсивність свербіння за 10-бальною шкалою. У зв'язку із відсутністю загальноприйнятою шкали оцінки важкості перебігу екземи і для порівняння із групою АД, для визначення важкості перебігу ІЕ також використовували шкалу SCORAD.

В якості методу вивчення ставлення дерматологічних пацієнтів до своєї хвороби було використано методику ТОБОЛ (Васерман Л.І., Вукс А.Я., Іовлев Б.В., Карпова Е.Б., 1987, в модифікації 2001) [4] – тест визначення ставлення пацієнта до хвороби. За допомогою методики вдається діагностувати 12 типів ставлення пацієнта до хвороби, об'єднаних в 3 групи в залежності від характеру адаптації людини до власно-

го захворювання. Отриманий результат може бути зразком типового ставлення (так званий чистий тип реагування), або комбінацією двох (змішаний тип) або більше (дифузний тип) типів ставлення до власного захворювання.

Лікувальні програма призначалась у відповідності до наказу МОЗ України №312 від 08.05.2009 «Протоколам надання медичної допомоги». Тривалість її стаціонарної фази залежала від важкості перебігу дерматозу, а критерієм її припинення було досягнення клінічного видужання або покращення стану: зникнення або суттєве зменшення інтенсивності свербіжу, нормалізація сну, поліпшення загального стану, сплюснення елементів, зменшення і/або зникнення інфільтрації і ліхеніфікації.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 10 та Statistica 8.

**Результати роботи та їх обговорення.** Типовими причинами чергового загострення АД пацієнти вважали погрішності в дієті або прийом лікарських засобів (96%), дію природних алергенів (39%), побутових алергенів (26%) та особливості професійної діяльності (11%). Для хворих на ІЕ ними були побутові контактні алергени (63%), погрішності в дієті (52%) та чинники виробничого характеру (26%). Всі пацієнти скаржились на інтенсивний свербіж, що при АД передувало появі висипань (34%), або виникав одночасно із ними (66%). На противагу їм при ІЕ лише в 11% пацієнтів свербіж передувало появі запальних висипань, і в 89% хворих виникав одночасно із висипаннями. В періоди клінічної ремісії та неповної ремісії при АД свербіж провокувався потовиділенням (90%), емоційним хвилюванням (32%), зігріванням шкіри (11%), або рядом інших причин (15%). При ІЕ свербіж шкіри провокувався впливом емоцій (23%) та потовиділенням (19%).

Сухість шкіри є однією з постійних ознак АД і в 36% хворих вона не залежала від пори року. Сезонні коливання сухості шкірних покривів були більш частою скаргою чоловіків (72%) ніж жінок (55%). Пов'язаний із цим самостійний підбір лікувально-косметичних засобів для догляду за сухою та подразненою шкірою проводився пацієнтами не завжди у відповідності до клінічної ситуації. Як результат, лише 66% пацієнтів групи вказували на ефективність таких засобів на власному досвіді. Ніколи не використовували такі засоби 25% хворих (32% чоловіків та лише 5% жінок). Сухість всього шкірного покриву не вважається типовою ознакою хворих на ІЕ. Лише 4 пацієнта групи вказували на її наявність поза залежністю від сезону. Сезонне зменшення вологості шкіри в себе відмічали 52% осіб. Решта 44% не спостерігали суттєвих змін вологості своєї шкіри протягом року. Внаслідок цього лише 16% осіб використовували місцеві засоби догляду за шкірою з профілактичною метою в міжрецидивний період.

У 75% пацієнтів попередні загострення АД відбувались щороку, в 12% обстежених – 2 і більше на рік. Більшість (93%) страждала на загострення у весняний період. Також часті загострення спостерігались пізньої осені (24%), значно рідше зимою (7,5%) та літом (10%). В чотирьох осіб групи виявити сезонні закономірності перебігу хвороби не вдалось. На відміну від хворих на АД, сезонність для загострень ІЕ була властива не для всіх пацієнтів. Так, у весняний, осінній і зимовий період загострення виникали у однакової кількості хворих – 45% групи. В літній період загострення виникали в 13% хворих. 23% осіб з групи не могли визначити певної сезонності загострень.

В 91% хворих на АД захворювання розпочиналось в ранньому дитячому віці. Діагноз власне АД пацієнтам вперше було виставлено в різні вікові періоди – від раннього дитинства до моменту досягнення повноліття. На противагу цьому, лише в 3 осіб із ІЕ захворювання розпочалося в дитячому віці.

Під амбулаторним спостереженням дерматолога з приводу АД знаходились 95% хворих на АД та 85% на ІЕ, проте лише невелика частина з них – на регулярній основі. 67% хворих на АД та 45% хворих на ІЕ вже мали досвід лікування загострень в дерматологічних стаціонарах. Попередні госпіталізації були більш властиві чоловікам, ніж жінкам (75% проти 50% для АД та 53% проти 36% при ІЕ). 5% пацієнтів з АД та 16% з ІЕ до останнього часу не визнавали необхідним отримувати діагностичну та лікувальну допомогу в спеціалізованих дерматологічних установах.

100% пацієнтів із АД та 85% із ІЕ визнають, що намагались проводити самостійне лікування недуги як фармакотерапевтичними засобами, так і засобами народної чи нетрадиційної медицини.

У більшості хворих на АД (81%) та лише частини хворих із ІЕ (42%) спостерігався ускладнений сімейний алергологічний анамнез. В частини хворих з АД (10%) та ІЕ (18%) достовірні дані з цього приводу були відсутні. За характером своєї професійної діяльності більшість осіб з АД (63%) виконувала змішану розумову та фізичну працю. Лише 4 особи з групи за основною професією займались виключно фізичною працею. На противагу цьому, хворі з ІЕ рівномірно складалась з представників розумової праці (34%), фізичної праці (39%) та осіб, які поєднують ці види діяльності (27%).

Враховуючи вікові особливості перебігу АД, спостерігалось домінування проявів ліхеноїдної (30%) та еритематозно-сквамозної з ліхеніфікацією (57%) форм. Еритематозно-сквамозна форма АД спостерігалась у 4-х, везикуло-крустозна форма у 3-х, прурігоподібна форма зустрічалась лише у 2-х осіб групи.

Найчастішою формою ІЕ спостерігалась дизгідротична – 50% (31 особа) та інтертригінозна – 26% (16 осіб). Суха монетовидна форма спостерігалась у 15% (9 хворих), псоріазіформна у 10% пацієнтів (6 осіб).

Значення індексу (к) SCORAD у пацієнтів з АД перед початком лікування становило 45(39;57) балів. При цьому у 28 (42%) пацієнтів групи обстеження клінічні прояви АД були розцінені як важкі ( $k > 50$ ), в 31 (46%) як середньої важкості ( $25 < k < 50$ ), в 8 (12%) осіб як легкі ( $k < 25$ ). Інтенсивність свербіжу шкіри в пацієнтів групи за 10-бальною шкалою при цьому склала 6(5;8) балів.

Значення індексу (к) SCORAD у пацієнтів з ІЕ перед початком лікування складало 33(28;45) балів. При цьому лише у 4 (6%) пацієнтів групи обстеження клінічні прояви АД були розцінені як важкі ( $k > 50$ ), в 46 (74%) як середньої важкості ( $25 < k < 50$ ), в 4 (6%) осіб як легкі ( $k < 25$ ). Інтенсивність свербіжу шкіри в пацієнтів групи за 10-бальною шкалою при цьому склала 7(6;8) балів. Слід сказати, що менша кількість пацієнтів з важким перебігом ІЕ за шкалою SCORAD була пов'язана із меншою, ніж при АД типовою площею висипань, що суттєво впливало на розрахунок індексу.

Прояви білого дермографізму шкіри домінували і визначались у 37 (55,2%) осіб із АД. Змішаний тип шкірно-судинної реакції відмітили в 23 осіб (34,3%), червоний – в 7 осіб (10,5%). Білий дермографізм як прояв вираженої симпатикотонії демонстрував значення порушення вегетативної регуляції у значної частини пацієнтів і зустрічався з приблизно однаковою частотою при різних за важкістю перебігу станах. Однак його відсутність в майже половини хворих спростовує традиційні уявлення про білий дермографізм як постійний супутник atopічного нейродерміту.

На противагу хворим із АД, при ІЕ білий тип дермографізму спостерігався рідко – лише у 4 осіб (6% групи). Змішаний тип визначався в 55% хворих (34 особи), червоний – в 40% групи (25 осіб). Таким чином, для значної частини осіб групи у відповідь на подразнення був властивий вазодилататорний ефект, опосередкований підвищеною активністю парасимпатичної вегетативної регуляції.

Вторинна піодермія спостерігалась у 21% осіб із АД, лише при важких формах перебігу (9 хворих з 14) та перебігу середньої важкості (5 хворих з 14). Лише 8% пацієнтів (13 хворих з 62) із ІЕ мали схильність до розвитку вторинної піодермії.

При оцінці важкості перебігу АД на час завершення стаціонарного етапу лікування спостерігалось закономірне зниження індексу SCORAD у всіх обстежених пацієнтів. Середній показник SCORAD достовірно зменшився в порівнянні із початковим значенням ( $p < 0,05$ ) і склав 20(14;26) балів. У порівнянні із станом до початку лікування, кількість хворих із індексом, що свідчив про важкий перебіг, знизилась з 42% групи (28 хворих) до 0. Лише 28% групи (19 пацієнтів) після завершення стаціонарного етапу лікування мали прояви АД, що відповідали за нашою класифікацією перебігу середньої важкості. Для цієї частини хворих відносно високі значення індексу SCORAD пояснювались вели-

кою площею висипань та збереженням запальної еритеми в деяких вогнищах. Решта 72% групи (48 хворих) було виписано із низькими значеннями індексу SCORAD, що свідчило про суттєвий регрес проявів хвороби на тлі проведеного лікування. Свербіж шкіри в пацієнтів всієї групи протягом стаціонарного етапу лікування також суттєво знизився ( $p < 0,05$ ) і склав в групі 2(1;3) бали. Слід зазначити, що чинниками, які сприяли “збереженню” певного рівня індексу SCORAD у хворих на момент виписки були типові ознаки хронічного перебігу АД: сухість шкіри, ліхеніфікація шкіри в типових місцях та епізодичний свербіж шкіри. Подальше лікування пацієнтів з такими проявами в умовах дерматологічних стаціонарів цілком закономірно вважається фінансово невиправданим.

Так само індекс SCORAD суттєво ( $p < 0,05$ ) знизився у всіх хворих із ІЕ і на час виписки становив 13(8;15) балів. У порівнянні із станом до початку лікування у всіх хворих індекс SCORAD відповідав показникам легкого перебігу захворювання. Залишкові значення індексу були зумовлені збереженням свербіння шкіри, ліхеніфікації та, в деяких випадках, запальної еритеми. Свербіж шкіри в пацієнтів всієї групи протягом стаціонарного етапу лікування також суттєво знизився ( $p < 0,05$ ) і становив, як і в хворих на АД, 2(1;3) бали.

Всі пацієнти після завершення стаціонарного етапу лікування отримали рекомендації по догляду за шкірою, особливості дієти та поведінки для уникнення подальшого впливу тригерних чинників. На відміну від стаціонарного етапу лікування, протягом періоду амбулаторного спостереження/лікування контроль за дотриманням рекомендацій не проводився, у зв'язку із чим впевненості у їх дотриманні всіма пацієнтами ми не мали.

При обстеженні через 1 місяць після завершення стаціонарного етапу лікування в більшості пацієнтів обох груп спостерігалось подальше покращення клінічного стану: регрес запальної еритеми, розчухів, ліхеніфікації шкіри, зменшення інтенсивності свербіння та розладів сну. 55 хворих на АД з 67 (82% групи) демонстрували подальше зниження показника SCORAD. В 6 пацієнтів (9% групи) показник залишився сталим. В 6 випадках (9% групи) спостерігалось погіршення перебігу АД і відповідне незначне зростання показника SCORAD. В цілому в групі на цьому етапі показник SCORAD становив 15(11;20) балів, що достовірно менше ( $p < 0,05$ ) попереднього показника. Лише в 3-х осіб (4% групи) прояви АД в цей період можна було класифікувати як середньо важкі. Решта 64 пацієнтів групи мали легкі прояви дерматозу з індексом SCORAD не вище 25 балів. Інтенсивність свербіжу шкіри в цілому в групі істотно не відрізнялась від такої при завершенні стаціонарного лікування і складала 2(2;3) бали.

У хворих на ІЕ також період місячного спостереження супроводжувався зниженням ( $p < 0,05$ ) показника SCORAD до 6(4;10) балів. В 4

пацієнтів (6% групи) показник залишився сталим. В 10 випадках (16% групи) спостерігалось погіршення перебігу ІЕ і відповідне незначне зростання показника SCORAD.

За результатами тестування на визначення ставлення пацієнтів до своєї хвороби один (чистий) тип реагування був властивий 36% хворих (25 пацієнтів) на АД та 23% (16 пацієнтів) на ІЕ, змішаний – 40% (27 пацієнтів) на АД та 37% (23 пацієнта) на ІЕ, дифузний – 14% хворих (23 пацієнта) на АД та 40% (25 пацієнтів) на ІЕ.

Адаптивні типи сприйняття хвороби в цілому свідчать про реалістичне сприйняття пацієнтом хвороби та усвідомлення її наслідків для свого життя. Лише 28% (19 осіб) пацієнтів з АД та 32% (20 осіб) демонстрували подібне психологічне подолання хвороби, причому з них тільки одна особа із легким перебігом АД та 6 осіб (10%) з ІЕ. Адаптивний гармонійний тип, при якому пацієнт адекватно сприймає інформацію про свою хворобу, її наслідки, та ідеально співпрацює із медперсоналом, визначали лише в 13 хворих (19%) на АД та 17 хворих (27%) на ІЕ.

Дизадаптивні інтрапсихічні варіанти ставлення пацієнта до своєї хвороби характеризуються змінами в емоційно-афективній сфері хворих: тривожному, пригніченому стані, “втечі” в хворобу, відмові від боротьби – “капітуляції” перед хворобою. Серед обстежених нами пацієнтів 85% (57 осіб) хворих на АД та 88% (55 осіб) хворих на ІЕ демонстрували різні варіанти такого ставлення як в чистому вигляді, так і в комбінації з іншими типами. Найчастіше з цієї групи варіантів у хворих на АД зустрічались: іпохондричний тип (22% хворих – 15 осіб), що більш властивий чоловікам ( $p < 0,01$ ) та пацієнтам переважно розумової професійної діяльності ( $p < 0,05$ ); неврастенічний тип (25% хворих – 17 осіб), особливо з при важких формах перебігу; меланхолічне ставлення (39% – 26 осіб), переважно у чоловіків ( $p < 0,01$ ) та важких варіантах перебігу АД. При ІЕ розподіл був подібним: іпохондричний тип (32% хворих – 20 осіб), неврастенічний тип (34% хворих – 21 особа), меланхолічне ставлення (39% – 24 особи).

При інтерпсихічному дезадаптивному подоланні хвороби в першу чергу змінена взаємодія пацієнта із людьми, які його оточують, внаслідок змін внутрішнього світу хворого. Пацієнт зумисне спотворює, модифікує взаємодію з іншими особами. Хоча даний тип не спостерігався в обстежених осіб в чистому вигляді, в комбінації з іншими типами таке дезадаптивне ставлення до хвороби виявляли в 48% обстежених (32 особи) з АД та 47% (29 осіб). Як при АД (31% – 21 пацієнт) так і ІЕ (29% – 18 пацієнтів) найчастіше спостерігався егоцентричний тип, при якому пацієнт використовує свою хворобу шляхом використання співчуття оточуючих.

При аналізі впливу типу сприйняття хвороби та ефективності стаціонарної фази лікування встановлена наступна закономірність: у всіх 18 пацієнтів з АД, які демонстрували адаптивні типи ставлення, в умо-



вах стаціонару спостерігалось падіння індексу SCORAD на 15 балів і більше як ознака суттєвого покращення стану. Подібне явище було також властиве 25 хворим з ІЕ проти 4 із гармонійним ставленням до хвороби. У цих же хворих протягом місячного терміну спостереження спостерігалось подальше зниження цього індексу. Для пацієнтів, які демонстрували у своєму ставленні до власної хвороби дезадаптивні прояви, подібної закономірності виявити не вдалось.

Таким чином, типові пацієнти дорослого віку, що знаходиться на лікування в дерматологічному стаціонарі з приводу загострення АД та ІЕ, мають багато спільних клініко-анамнестичних ознак. При дещо відмінному віці початку захворювання, тригерних чинниках загострення, стані шкіри в період між загостреннями, сімейному алергічному анамнезі, професійних спрямуваннях та реакції на шкірне свербіння вони демонструють подібні підходи і ставлення до лікування як в дерматологічних закладах так і самостійному лікуванню. Під впливом стандартного лікування в умовах стаціонару, що суттєво не відрізняється для обох дерматозів, пацієнти демонструють виражену динаміку проявів. Проте цей етап лікування не дозволяє повністю усунути прояви обох захворювань. Протягом місячного терміну амбулаторного спостереження та лікування ми бачили подальше покращення стану більшості, але не всіх пацієнтів. Лише від третини пацієнтів слід очікувати продуктивної, усвідомленої, неконфліктної співпраці з медичним персоналом внаслідок особливості ставлення таких пацієнтів до свого захворювання.

### *Література*

1. Бережний В.В. Діагностика та терапія atopічного дерматиту (стандарти діагностики та терапії) / В.В.Бережний, О.П.Білозоров [та ін.]. – К., 2002. – 30 с.
2. Мавров І.І. Раціональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / І.І.Мавров. – К.: ТОВ “Доктор-Медіа”, 2007. – 344 с
3. Погляд на лікування алергодерматозів / Л.Д.Калюжна, О.О.Ошивалова, А.М.Бойчук, А.А.Резнікова // Український журнал дерматології, венерології та косметології. – 2011. – №4(43). – С. 56-60.
4. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей / Л.И.Вассерман, А.Я.Вукс, Б.В.Иовлев, Э.Б.Карпова. – С.-П., 2005 – 32 с.
5. Leung D. New insights into atopic dermatitis // J.Clin.Invest. – 2004. – Vol.113, N4. – P. 651-657.
6. Schafer T. Epidemiology of atopic eczema in the general population / T.Schafer, D.Vieluf, A.Nienhaus // J.Allergy Clin.Imm.International. – 1997. – Suple.4. – P. 13.
7. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. – 1993. – no.186(1). – P. 23-31.

---

**PECULIARITIES OF ADULT ATOPIC DERMATITIS  
AND ECZEMA COURSE****O. D. Aleksandruk, N. Y. Senyshyn**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of dermatology and venereology; 76018, Ivano-Frankivs'k, King Danil str., 8;  
ph. +380 (3422) 4-71-08*

*With regards to big number of atopic dermatitis end eczema patients we performed analysis of medical history and clinical signs of adult atopic dermatitis and true eczema patients under the in-patient treatment and at early follow-up period. Common and different features of medical and personal history were shown. Effectiveness of in-patient treatment and lesions dynamics under out-patient treatment were estimated. Majority of patients have signs of the disease at discharge. Part of the patients have signs of worsening during 1 months of follow-up. One third of the patients only are expected to cooperate with medical staff in effective manner due to special way of disease coping.*

**Key words:** *atopic dermatitis, true eczema, medical history, treatment, disease coping*

## СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ УЧАСТЬ У КАНЦЕРОГЕНЕЗИ

**Ю. Б. Чайковський<sup>1</sup>, О. І. Дельцова<sup>2</sup>, С. Б. Геращенко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;  
кафедра гістології та ембріології; 01601, Київ, просп. Перемоги, 34

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра гістології, цитології та ембріології;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

*У статті розглянуті результати сучасних досліджень стовбурових клітин грудної залози. Наводяться переконливі дані про наявність трьох видів клітин-попередниць у грудній залозі для епітеліоцитів стінки вивідних проток, галактоцитів та міоепітеліоцитів. Обговорюється їх роль у виникненні злоякісних пухлин грудної залози.*

**Ключові слова:** грудна залоза, стовбурові клітини, канцерогенез.

У грудній залозі дорослої людини і тварин виявлені стовбурові клітини, які були ізольовані згідно специфічних маркерів клітинної поверхні та трансплантовані *in vivo* в очищені від жиру ділянки. При серійних пересадках ці клітини виявили здатність до самооновлення [48, 53]. При вирощуванні стовбурових клітин грудної залози утворюються маммосфери, клітини яких експресують маркери стовбуровості і за своїми характеристиками відповідають “золотому стандарту” стовбурових клітин [3]. Встановлено, що стовбурові клітини грудної залози, які взяті під час другої половини вагітності і при лактації, при культивуванні формують маммосфери або двохвимірні культури епітелію грудної залози і після трансплантації також здатні повністю відтворювати грудну залозу [7, 35].

Первинні сфери в людини, в основному, містять рідкісні стовбурові клітини і клітини - попередниці, а вторинні і третинні сфери в результаті наступних пасажів – клітини-попередниці, отримані від спільного предка, але вже частково диференційовані. Сфери ферментативно і механічно дисоційовані і їх клітини можна згодом висівати і вирощувати далі [2].

J. Stingl et al. [21] ідентифікували три види і напрямки розвитку клітин-попередниць у грудній залозі: 1.Стовбурові клітини епітеліоцитів стінки вивідних проток, галактоцитів (молочних екзокриноцитів) та міоепітеліоцитів. 2. Біпотентні – клітини, унаслідок розвитку яких виростають “змішані” колонії в одному взірці клітин. В їхніх колоніях у центрі локалізуються епітеліоцити, а по периферії є клітини з маркером кератин14 (K14+), характерним для міоепітеліальних клітин. 3. *In vitro*

від біпотентних клітин відбувається послідовний перехід від клітин-попередниць до клітин переважно міоепітеліальної лінії. В їхніх стовбурових клітинах найбільш виразним є маркер Mus1+, який є досить консервативним РНК-білком. Спочатку він був визначений у дрозофіли і має здатність регулювати сенсорний розвиток органів і асиметричний поділ клітин. У ссавців Mus1 контролює сотні цілей, формуючи мережі для контролю над апоптозом, диференціацією, проліферацією і клітинним циклом. Mus1 виконує роль специфічного маркера стовбурових клітин і регулює рівновагу між самовідновленням і диференціацією. Надмірний вираз Mus1 пов'язаний із численними типами пухлин грудної залози, товстої кишки, медулобластоми і гліобластоми [24].

У міру диференціації в них з'являється EpCam і CD49f 9 (alpha6-integrin). Такі співвідношення характерні для мишей і людини [18]. Усі дослідники, які вивчали стовбурові клітини грудної залози, сходяться в думці, що зі стовбурових клітин грудної залози відтворюються дві клітинні лінії – епітеліальна і міоепітеліальна [47, 14, 27, 5, 31, 29, 29]. Але A. Van Keumeulen et al. [20] висловили думку про те, що мультипотентні стовбурові клітини виявляються тільки під час ембріонального маммогенезу, а після народження ці клітини стають уніпотентними.

Існують переконливі докази того, що стовбурові клітини і клітини/попередниці грудної залози локалізуються в нішах. Ніша захищає стовбурові клітини від неналежного поширення і спрямовує їхні основні функції. Ієрархічно – це стовбурові клітини, біпотентні клітини-попередниці, з яких розвиваються соматичні диференційовані клітини в часточках (галактоцити, молочні екзокриноцити) і протоках (епітеліоцити) залози та з другої лінії – міоепітеліальні клітини часточок і вивідних проток [32, 19]. Автори вважають, що стовбурова зона (ніша) локалізується у стінці внутрішньочасточкової протоки. Маркерами клітин-попередниць, з яких будуть розвиватися епітеліоцити проток і галактоцити є CD49f<sup>low</sup>/-, EpCam+, Muc1+/β3integrin+, CD24+, K14-, K19+, а міоепітеліоцитів – MyoRP, CD49f+, Epam<sup>low</sup>/-, CD24<sup>low</sup>/-, K14+, K19-. При подальшому диференціюванні епітеліоцити проток експресують Muc1+, K6a+, K19, галактоцити – Muc1+, VCA-225+, K19+, міоепітеліоцити проток – K17+, K14+, а міоепітеліоцити часточок – WT1+, K14. При культивуванні утворювалися маммосфери, клітини яких здатні поділитися 4-6 разів без порушень. Тобто, усі клітинні лінії грудної залози можна отримати з однієї стовбурової клітини [10, 57]. Задля опису розвитку різних клітинних ліній і функціональних одиниць у грудній залозі R. Villadsen [56] запропонував термін “маммопоез”.

За останніми даними, маркерами стовбурових клітин грудної залози є Lin(-), CD29(i), CD24 (+/mod), CD 49f, CCC-1 [25, 30]. Автори вважають, що маркери OA4, SOX2, Nanog і BRCA-1 можуть звужити пошук стовбурових клітин. CD24+ – маркер стовбурових клітин грудної залози має великий ступінь вираженості в епітеліоцитах і слабкий – у міоепіте-

ліоцитах і схоже на те, що він відіграє роль у розгалуженні вивідних проток у морфогенезі [17]. За ступенем експресії CD24 розрізняють три популяції клітин: CD(-), CD24 слабо+ і CD24 високо+. К.Е. Sleeman et al. [12] ідентифікують ці клітини, як неепітеліальні (1), міоепітеліальні (2) і галактоцити (3).

У доповнення до характеристики клітин-попередниць слід додати, що стовбурові клітини грудної залози можуть бути збагачені у вигляді суспензії культур – маммосфер. Для цього підходять клітини з визначеними маркерами – CD44 (високий вміст) / CD24 (низький), тоді як клітини з CD24 (низький) / CD44 (низький) маммосфери не утворюють. Із кожним пасажем (від першого до четвертого) величина маммосфер зменшується, а проліферація і диференціація клітин зсувається в бік міоепітеліальних зі зростанням кількості старіючих клітин [39]. У клініці важливо визначити естроген-позитивні і естроген-негативні стовбурові клітини. Це необхідно для випробування нових лікарських засобів, які можуть прицільно вбивати стовбурові клітини раку грудної залози [44].

У нішах серед стовбурових клітин грудної залози, які диференціюються в епітеліоцити і міоепітеліоцити, містяться і клітини мезенхімального походження, що зберігаються протягом усього життя [54]. За певних умов останні можуть бути перепрограмовані на епітеліоцити і галактоцити [8]. Макрофаги, які тут визначаються, беруть участь у нормальному морфогенезі грудної залози [45]. Клітини стовбурової ніші розвиваються в тісній взаємодії з позаклітинним матриксом (колаген і гіалуронова кислота) [1].

Вважають, що ніші стовбурових клітин змінюються в залежності від стадії розвитку і гормонального середовища [9], оскільки грудна залоза є унікальним органом, який після народження розвивається під постійним контролем системних гормонів. Статеві гормони є основними детермінантами активації стовбурових клітин. Особливий тип стовбурових клітин визначається в грудній залозі під час вагітності. Стероїдні гормони діють паракринно, що викликає в клітинах зміни, які полягають у виробленні нових стимулів, що призводять до зміни поведінки клітин, необхідної для морфогенезу і диференціювання. Гормони можуть викликати і негативні зрушення в нішах стовбурових клітин [50]. Стовбурові клітини грудної залози модернізуються з кожною вагітністю, тому ризик раку молочної залози зростає зі збільшенням кількості менструальних циклів до першої вагітності [36, 28].

Сигнальними шляхами для росту і диференціації стовбурових клітин вважають Wnt, Hedgehog, Notch- та інші [15]. Wnt/  $\beta$ -катенін сигнальний шлях загалом бере участь у забезпеченні населення клітин-попередниць у шкірі, кишці та інших тканинах, а його аберентна активація може стати причиною виникнення пухлин. У грудній залозі така активація призводить до передчасної тубуло-альвеолярної диференціації і викликає аденокарциноми. Інші сигнали є специфічними для груд-

ної залози – amphiregulin і RANKL [50]. Останній є паракринним медіатором прогестеронового мітогенетичного сигналу, виявлений у мишей і в людини, викликає проліферацію клітин грудної залози. У нормі він регулюється і обмежується власне організмом, тому слід жорстко контролювати RANKL-шлях, щоб уникнути гіперпластичних змін у грудній залозі [55, 42, 37].

Notch-шлях бере також участь у розвитку раку грудної залози [22, 43]. Сигнальний шлях Hedgehog у нормі є основним регулятором багатьох фундаментальних процесів в ембріональному розвитку хребетних, у тому числі і в забезпеченні життєздатності стовбурових клітин, клітинної диференціації, полярності і їхньої проліферації, а його активація може призвести до туморогенезу в напрямку базальноклітинної карциноми і медулобластоми. Цільове гальмування цього сигнального шляху може бути ефективним в лікуванні і попередженні багатьох типів злоякісних пухлин грудної залози [26].

Окремо слід окреслити значення міоепітеліальних клітин грудної залози. Міоепітеліальні клітини локалізуються назовні від альвеолярних галактоцитів у часточках залози та зовні від епітеліоцитів вивідних проток [34]. У нормі міоепітеліоцити складають несутільний шар клітин, який є свого роду кордоном між проліферуючими епітеліальними клітинами і стінкою кровоносних мікрогемосудин і забезпечує епітеліо-стромальні взаємовідношення. У міоепітеліальних клітинах виявили маркери епітеліоцитів (цитокератин-5), залозистих клітин (цитокератин 8/18-19) і гладких міоцитів (альфа-актин) [16]. Пізніше ці ж автори, розширивши дослідження міоепітеліальних клітин, встановили в них експресію CD10+, SMA, SMM-NC і Calponin [6].

Міоепітеліальні клітини отримали назву "природних супресорів" пухлин. Але під час розвитку і прогресування пухлини вони втрачають свої властивості, їх стає мало і пухлина стає інвазивною [40]. Раніше було висловлено припущення, що міоепітеліальні клітини можуть моделювати пухлинну інвазію, контролюючи експресію гена матричних металопротейназ [41]. S.H. Barsky, N.J. Karlin [4] показали, що міоепітеліоцити виділяють ряд молекулярних супресорів, включаючи велику кількість інгібіторів різних протеїназ та інгібіторів ангиогенезу. Міоепітеліальним клітинам відводять велику роль у розвитку "базальноклітинного раку" грудної залози [13]. У дорослих міоепітеліоцити грудної залози мають спільну стовбурову клітину з епітеліоцитами.

Інтерес до стовбурових клітин грудної (молочної) залози стимулюється через їхню потенційну роль у раку грудей [23]. Від типу стовбурових клітин залежить прогноз ризику і перебігу цього захворювання [33]. Вони мають свої особливості, які скоріше за все залежать від мутацій у генах [49]. Ракові стовбурові клітини були виявлені в пухлинах різних органів людини, у тому числі і в грудній залозі [38].

Ракові стовбурові клітини характеризуються онкогенними властивостями і здатністю до самовідновлення, утворюють диференційованих нащадків і в них розвивається резистентність до протиракової терапії. Ракові стовбурові клітини використовують такі самі сигнальні шляхи, що й у нормі – Wnt, Notch, Hedgehog, тобто мають багато спільного з нормальними стовбуровими клітинами [46, 51, 52]. Ці стовбурові клітини з фенотиповою пластичністю характеризуються неоднорідністю і резистентністю до лікувальних засобів. Виявлення рис їхньої будови може привести до більш ефективної боротьби з пухлинними захворюваннями, спрямовуючи лікування на найагресивніші клітини [11]. Із цієї позиції виявлення раку стовбурових клітин є одним із пріоритетів дослідження раку грудної залози.

Таким чином, у дорослих у грудній залозі є ніші зі стовбуровими клітинами і клітинами-попередницями, які експресують відповідні маркери і розвиваються згідно сигнальних шляхів у галактоцити, епітеліоцити вивідних проток і міоепітеліоцити. Знання закономірностей проліферації і диференціювання цих клітин, визначення ракових стовбурових клітин має велике значення для розуміння процесів неоморфогенезу з утворенням пухлин грудної залози та їх коректного, патогенетичного лікування.

### *Література*

1. A multifunctional 3D co-culture system for studies of mammary tissue morphogenesis and stem cell biology / J.J.Campbell, N.Davidenko, M.M.Caffared [et al.] // PLo One. – 2011. – Vol.6(9). – P. e25661.
2. A protocol to quantify mammary early common progenitors from long-term mammosphere culture / F.Bachelard-Cascales, M.Chapellier, E.Delay [et al.] // Curr. Protoc. Stem Cell Biol. – 2012. – Chapter 1: Unit 1E. – P. 7.
3. Bandyadhyay A. Stem/Progenitor cells in murine mammary gland: isolation and functional characterization / A.Bandyadhyay, Q.Dong, L.Z.Sun // Methods Mol. Biol. – 2012. – Vol.879. – P. 179-193.
4. Barsky S.H. Myoepithelial cells: autocrine and paracrine suppressors of breast cancer progression / S.H.Barsky, N.J.Karlin // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 2005. – Vol.10(3). – P. 249-260.
5. Blanpain C. Epithelial stem cells: turning over new leaves / C.Blanpain, V.Horsley, E.Fuch // Cell. – 2007. – Vol. 128(3). – P. 445-458.
6. Boker W. Anatomy of the breast / W.Boker, D.Hungermann, T.Decker // Pathologie. – 2009. – Vol. 30(1). – P. 6-12.
7. Both B.W. Alveolar progenitor cells develop in mouse mammary glands independent of pregnancy and lactation / B.W.Both, C.A.Boulanger, G.H.Smith // J. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 212(3). – P. 729-736.
8. Boulanger C.A. Reprogramming cell fates in the mammary microenvironment / C.A.Boulanger, G.H.Smith // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8(8). – P. 1127-1132.

9. Briskin C. Stem cells and the stem cell niche in the breast: an integrated hormonal and developmental perspective / C.Briskin, S.Duss // *Stem Cell Rev.* – 2007. – Vol. 3(2). – P. 147-156.
10. Bruno R.D. Functional characterization of stem cell activity in the mouse mammary gland / R.D.Bruno, G.H.Smith // *Stem Cell.* – 2011. – Vol. 7(2). – P. 238-247
11. Cancer stem cell markers in breast neoplasias: their relevance and distribution in distinct molecular subtypes / F.Schmitt, S.Ricardo, A.F.Viera [et al.] // *Virchows Arch.* – 2012. – Vol. 460(6). – P. 545-553.
12. CD24 staining of mouse mammary gland cells defines luminal epithelial, myoepithelial/basal and non-epithelial cells / K.E.Sleeman, H.Kendrick, A.Ashworth [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2006. – Vol. 8(1). – P. R7.
13. Clarke C. Myoepithelial cells: pathology, cell separation and markers of myoepithelial differentiation / C.Clarke, J.Sandle, S.R.Lakhani // *J.Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2005. – Vol.10(3). – P. 273-280.
14. Clayton H. Growth and differentiation of progenitor/stem cells derived from the human mammary gland / H.Clayton, J.Titley, M.Vivanco // *Exp. Cell Res.* – 2004. – Vol.297(2). – P. 444-460.
15. Chepko G. Ultrastructure of the putative stem cell niche in rat mammary epithelium / G.Chepko, R.B.Dickson // *Tissue Cell.* – 2003. – Vol. 35(2). – P. 83-93.
16. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept / W.Boker, R.Moll, C.Poremba [et al.] // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82(6). – P. 737-744.
17. Cremers N. Loss of CD24 expression promotes ductal branching in the murine mammary gland / N.Cremers, M.A.Deugnier, J.Sleeman // *Cell Mol. Life Sci.* – 2010. – Vol. 67(13). – P. 2311-2322.
18. Deciphering the mammary epithelial cell hierarchy / J.Stingl, A.Raouf, P.Eirew [et al.] // *Cell Cycle.* – 2006. – 2006. – Vol. 5(14). – P. 1519-1522.
19. Delineating the epithelial hierarchy in the mouse mammary gland / M.L.Asselin-Labat, F.Vaillant, M.Shakleton [et al.] // *Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol.* – 2008. – Vol. 73. – P. 469-478.
20. Distinct stem cells contribute to mammary gland development and maintenance / A.Van Keymeulen, A.S.Rosha, M.Ontsset [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 479(7372). – P. 189-193.
21. Epithelial progenitors in the normal human mammary gland / J.Stingl, A.Raouf, J.T.Emerman [et al.] // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2005. – Vol. 10(1). – P. 49-59.
22. Farmie G. Mammary stem cells and breast cancer – role of notch signaling / G.Farmie, R.B.Clarke // *Stem Cell Rev.* – 2007. – Vol. 3(2). – P. 169-175.
23. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell / M.Shakleton, F.Vaillant, K.J.Simpson [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 439(7072). – P. 84-88.



24. Glazer R. Musashi 1: an RBP with vesatile functions in normal and cancer stem cells / R.Glazer, D.T.Vo, L.O.Penalva // *Front. Diosci.* – 2012. – Vol.17. – P. 54-64.
25. Guest I. Preparation of epithelial and mesenchimal stem cells from murine mammary gland / I.Guest, Z.Ilic, J.Ma // *Curr. Protoc. Toxicol.* – 2011. – Chapter 22: Unit 22. – P. 3.
26. Gupta S. Targeting the Hedgehog pathway in cancer / S.Gupta, N.Takebe, P.Lorusso // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2010. – Vol.2(4). – P. 237-250.
27. Holland M.S. The cellular perspective on mammary gland development stem/progenitor cells and beyond / M.S.Holland, R.E.Holland // *J. Dairy Sci.* – 2005. – Vol.88. Sup.1. – P. E1-8.
28. Joshi P.A. Active allies: hormone, stem cells and the niche in adult mammapoiesis / P.A.Joshi, M.A.Di Grappa, R.Knokha // *Trends Endocrinol. metab.* – 2012. – Vol.23(6). – P. 299-309.
29. Joshi P.A. Mammarystem cell comedrum: is it unipotent or multipotent / P.A.Joshi, R.Knokha // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol.14(2). – P. 305.
30. Kaimala S. Mammary gland stem cells: more puzzles than explanation / S.Kaimala, S.Bisana, S.Kimar // *J. Biosci.* – 2012. – Vol.37(2). – P. 349-358.
31. Keller P.J. Stem cells maintance of the mammary gland: it takes two / P.J. Keller, L.M. Arendt, C. Kuperwasse // *CellStem Cell.* – 2011. – Vol.9(6). – P. 496-497.
32. La Barge M.A. Of microenvironments and mammary stem cells / M.A.La Barge, O.W.Petersen, M.J.Bissel // *Stem Cell Rev.* – 2007. – Vol.3(2). – P.137-146.
33. Maintenance of cell type diversification in the human breast / A.J.Fridriksdottir, R.Villadsen, T.Gudjonsson [et al.] // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2005. – Vol. 10(1). – P. 61-74.
34. Mammary gland development: Role of basal myoepithelial cells / M.M. Faraldo, I. Taddei-De Hosseraye, J. Teuliere [et al.] // *J. Soc. Biol.* – 2006. – Vol. 2000(2). – P. 193-198.
35. Matulka L.A. Parity-induced mammary epithelial cells are multipotent and express cell surface markers assosiated with stem cells / L.A.Matulka, A.A.Triplet, K.U.Wagner // *Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 303(1). – P. 29-44.
36. Molyneux G. Mammary stem cells and breast cancer / G.Molyneux, J.Regan, M.J.Smally // *Cell Mol. Life Sci.* – 2007. – Vol.64(24). – P. 3248-3260.
37. Obr A.T. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer / A.T.Obr, D.P.Edwards // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 357(1-2). – P. 4-17.
38. Oliveira L.R. Stem cells in human breast cancer / L.R.Oliveira, S.S.Jeffrey, A.Ribeiro-Silva // *Histol. Histopathol.* – 2010. – Vol. 25(3). – P. 371-385.
39. Phenotypic and functional characterization of human mammary stem/progenitor cells in long term culture / D.Dey, M.Saxena, A.N.Paranijape [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4(4). – P. e5329.

40. Polyak K. Do myoepithelial hold the key for breast tumor progression? / K.Polyak, M.Hu // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. – 2005. – Vol. 10(3). – P.231-247.
41. Primary breast myoepithelial cells exert an invasion-suppressor effect on breast cancer cells via paracrine down-regulation of MMP expression in fibroblasts and tumor cells / J.L. Jones, J.A. Shaw, J.H. Pringle [et al.] // *J. Pathol*. – 2003. – Vol. 201(4). – P. 562-572.
42. RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis / E. Gonzalez-Suarez, A.P. Jacob, J. Jones [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 468(7320). – P. 103-107.
43. Reedijk M. Notch signaling and breast cancer / M.Reedijk // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 2012. – Vol. 427. – P. 241-247.
44. Regan J. Prospective isolation and functional analysis of stem and differentiated cells from the mouse mammary gland / J.Regan, M.Smalley // *Stem Cell Rev*. – 2007. – Vol. 3(2). – P. 124-136.
45. Resident macrophagus influence stem cell in the mammary gland / D.E.Gyorki, M.L.Asselin-Labat, N. van Rooigen [et al.] // *Breast Cancer Res*. – 2009. – Vol. 11(4). – P. R62.
46. Shared signaling pathways in normal and breast cancer stem cells / G.K.Malhotra, X.Zhao, H.Band [et al.] // *J. Carcinog*. – 2011. – Vol. 10. – P. 38.
47. Smith G.H. Mammary epithelial stem cells / G.H.Smith, G.Chepko // *Microsc. Res. Tech*. – 2001. – Vol. 15(2). – P. 190-203.
48. Smith G.H. Mammary stem cells come of age, prospectively / G.H.Smith // *Trends Mol. Med*. – 2006. – Vol. 12(7). – P. 287-289.
49. Stem cells in normal mammary gland and breast cancer / J.Luo, X.Jin, T.Ma [et al.] // *Am. J. Med. Sci*. – 2010. – Vol. 339(4). – P. 366-370.
50. Tanos T. What signals operate in the mammary? / T.Tanos, C.Brisken // *Breast Dis*. – 2008. – Vol. 29. – P. 69-82.
51. Targening cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways / N.Takebe, P.J.Harris, R.Q.Warren [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. – 2011. – Vol. 8(2). – P. 97-106.
52. Targeted activation of beta-catenin signaling in basal mammary epithelial cell effects mammary development and leads to hyperplasia / J.Teuliere, M.M.Faraldo, M.A.Deugnier [et al.] // *Development*. – 2005. – Vol.132(2). – P. 267-277.
53. The emerging picture of the mouse mammary stem cell / F.Vaillant, M.L.Asselin-Labat, M.Shackleton [et al.] // *Stem Cell Rev*. – 2007. – Vol. 3(2). – P. 114-123.
54. The mouse mammary microenvironment redicts mesoderm-derived bone marrow cells to a mammary epithelial progenitor cell fate / C.A.Boulander, R.D.Bruno, M.Rosu-Myles [et al.] // *Stem Cell*. – 2012. – Vol.21(6). – P. 948-954.

55. The RANKL signaling axis is sufficient to elicit ductal side-branching and alveologenesis in the mammary gland of virgin mouse / R.Fernandez-Valdivia, A.Mukherjee, Y.Ying [et al] // Dev. Biol. – 2009. – Vol.328(1). – P. 127-139.
56. Villadsen R. In search of a stem cell hierarchy in the human breast and its relevance to breast cancer evolution / APMIS. – 2005. – Vol.113(11-12). – P. 903-921.
57. Visvader J.E. Murine mammary epithelial stem cells: discovery, function, and current status / J.E.Visvader, G.H.Smith // Cold Sprinh. Harb. Perspect. Biol. – 2011. – Vol. 3(2). – P.55-58.

### BREAST STEM CELLS AND THEIR PARTICIPATION IN CARCINOGENESIS

**Yu. B. Chaikovsky<sup>1</sup>, O. I. Deltsova<sup>2</sup>, S. B. Geraschenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>National Medical University by O.O. Bogomolets; department of histology and embryology; 01601, Kyiv, Victory boulevard, 34

<sup>2</sup>Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of histology, cytology and embryology; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2

*The results of contemporary researches of breast stem cells are considered in the article. Cogent arguments for the presence of three types of progenitor cells – for myoepithelial cells, epithelium of ducts and epithelial cells of mammary gland are given. Their role in the origin of breast cancer is discussed.*

**Key words:** breast, stem cells, carcinogenesis.

УДК 612.67+616.13-004.6

**СИНДРОМ СУДИННОГО СТАРІННЯ І АТЕРОСКЛЕРОЗ  
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІІ СТУПЕНЯ****Н. М. Галюк***Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра внутрішньої медицини №2; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*Аналіз клініко-функціональних характеристик артеріальної гіпертензії ІІ ступеня був проведений на основі обстеження 125 хворих на АГ, які знаходились на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері. Вивчали особливості перебігу АГ у хворих із  $\leq 3$ -річним анамнезом антигіпертензивної терапії (60 осіб) і у хворих з  $\geq 5$ -річним анамнезом такого ж лікування (65 осіб). Тривала антигіпертензивна терапія, окрім здатності контролювати гіпертензію, може викликати і негативні ефекти, в основі яких є погіршення пружно-еластичних властивостей артерій та ліпідного спектру крові.*

**Ключові слова:** *раннє судинне старіння, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, тривала антигіпертензивна терапія.*

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Артеріальна гіпертензія була і є основним чинником ризику загальної смертності [7, 8]. Тому скринінг, виявлення і лікування артеріальної гіпертензії мають першорядне значення для охорони здоров'я не тільки в розвинених країнах, але й в країнах, що розвиваються. Це вимагає, з одного боку, простих інструментальних методів діагностики гіпертензії, налагодження ефективного лікування та попередження ускладнень. З іншого боку необхідне більш глибоке розуміння механізмів розвитку серцево-судинного ризику гіпертензії [6]. При цьому йдеться не лише про традиційні чинники ризику серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, цукровий діабет, метаболічний синдром тощо), але й про нові чинники глобального серцево-судинного ризику, зокрема про синдром раннього судинного старіння (Early Vascular Aging – syndrome). Пошуки причин виникнення цього синдрому серцево-судинного ризику можуть привести до розробки нових ефективних засобів ангіо- та кардіопротекції. [2].

Концепція раннього судинного старіння базується на дослідженні пружно-еластичних властивостей артерій, їх жорсткості, швидкості поширення пульсової хвилі, інтенсивності кальцинозу судинної стінки, рівня в ній еластину і колагену [1, 3, 4]. Таким чином, захист серцево-судинної системи повинен починатися з укріплення стінки артерій, гальмування інгібування її кальцієм, втрат колагену, збільшення еластину [5].

Отже, артеріальна гіпертензія як глобальна проблема практичної медицини повинна вирішуватися на загальнодержавному рівні. При цьому необхідна програма профілактики серцево-судинних захворювань, яка би враховувала EVA концепцію прогресування серцево-судинних подій у хворих з гіпертензією.

**Мета дослідження.** Встановлення значення зниження пружно-еластичних властивостей артерій і підвищення критеріїв ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресуванні атеросклерозу артерій.

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням було 125 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II ступеня, які рандомізовані в дві групи: групу хворих із  $\leq 3$ -річним анамнезом антигіпертензивної терапії (60 осіб) і групу хворих з  $\geq 5$ -річним анамнезом такого ж лікування (65 осіб). В якості базової антигіпертензивної терапії використані: інгібітор АПФ еналаприл (5-10 мг/добу), тіазидний діуретик (гіпотіазид 6,25-12,5 мг/добу), блокатор кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу),  $\beta$ -адреноблокатор (бісопролол 5-10 мг/добу) та статини (аторвастатин 10-40 мг/добу або розувастатин 10-20 мг/добу).

У обстежених хворих визначали систолічний, діастолічний та пульсовий артеріальний тиск (САТ, ДАТ, ПАТ), індекс жорсткості аорти – ІЖА [за відношенням ПАТ/УО мм.рт.ст./мл (Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, 2009)]; методом доплерографії судин (загальної сонної артерії) встановлювали товщину інтимо-медіального комплексу – ТІМК, пульсову систолічну швидкість кровоплину – ПСШК; ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію – ЕЗВД (тест з реактивною гіперемією Celermajer – Sorensa (1992) у модифікації О.В. Іванової (1998)); імуноферментним методом досліджували в крові рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1). Досліджували також ліпідний спектр крові (загальний холестерин, бета-ліпопротеїни, ліпопротеїни низької та високої щільності, триацилгліцерини).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних чотирьохклітинних таблиць  $2 \times 2$ , статистичних програм SPSS 13.0. Окрім критерію t-Стюдента та величини «р», обчислювали також відношення шансів (Odds ratio, OR), 95% індекс конфіденційності (CI), редукцію абсолютного ризику (ARR) та число пацієнтів, яких необхідно лікувати для попередження одного несприятливого наслідку (NNT).

**Результати досліджень та їх обговорення.** У табл.1 представлені показники синдрому судинного старіння у хворих, які отримували антигіпертензивну терапію  $\leq 3$  (n=60) і  $\geq 5$  років (n=65).

З табл.1 і рис.1 видно, що в обстежених хворих значення ІЖА і ТІМК у порівнянні із показниками здорових людей суттєво збільшуються. У хворих з 3-річним стажем антигіпертензивної терапії ІЖА збільшився на 51,6% (p<0,001), а у хворих з 5-річним стажем – на 61,7% (p<0,05). ПАТ збільшився, відповідно, на 34,3% (p<0,001) і 38,8% (p<0,05), а ТІМК – на 8,7% (p<0,05) та 23,8% (p<0,05).

ПСШК у обстежених хворих виявилась, відповідно на 12,8% ( $p<0,05$ ) і 15,1% ( $p<0,05$ ) вищою, ніж у здорових людей.

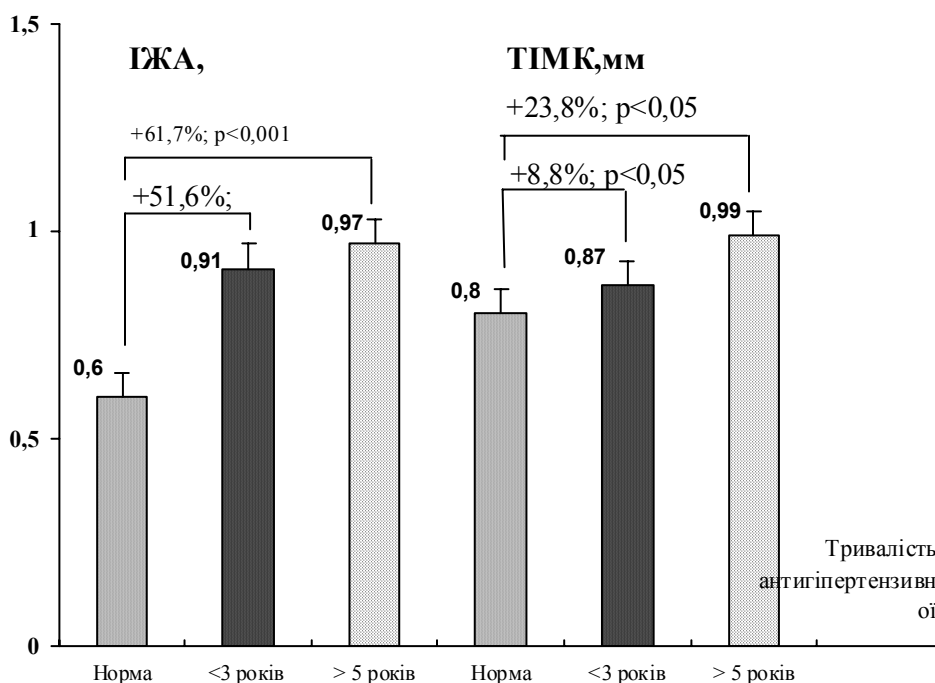


Рис.1. Показники індексу жорсткості аорти (ІЖА) та товщини інтимо-медійного комплексу (ТІМК) в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії

Із плином тривалості антигіпертензивної терапії зменшувалась ЕЗВД. На 80,5% нижче норми вона виявилась у хворих із 3-річним анамнезом антигіпертензивної терапії і майже на 74,7% – у хворих із 5-річним анамнезом антигіпертензивної терапії ( $p<0,001$ ). ЕНВД виявилася на 40,3% ( $p<0,001$ ) нижче норми за 3-річної тривалості антигіпертензивної терапії і на 48,2% ( $p<0,001$ ) – за 5-річного лікування гіпертензії (табл.2).

У обстежених хворих суттєво відрізнявся рівень ендотелінемії (рис.2): при нормі  $6,98\pm 1,70$  пг/мл він склав  $16,71\pm 3,38$  пг/мл ( $p<0,05$ ) у осіб із 3-річною тривалістю антигіпертензивної терапії і  $20,40\pm 3,36$  пг/мл ( $p<0,05$ ) – в осіб з 5-річним анамнезом такого лікування ( $p<0,05$ ).

Таким чином, динаміка ЕЗВД, ЕНВД і рівня ендотелінемії наочно демонструє, що із збільшенням тривалості лікування посилюється ендотеліальна дисфункція як важлива складова синдрому судинного старіння. Очевидно, така динаміка є результатом зниження утворення ендотелієм судин ендотелію – релаксуючого фактора (NO), яка з плином часу, незважаючи на застосування антигіпертензивних засобів, прогресує.

Таблиця 1. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей судинної стінки та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ II ступеня, які отримували антигіпертензивну терапію  $\leq 3$  та  $\geq 5$  років ( $M \pm m$ )

Показники	Здорові (n=20)	Тривалість антигіпертензивної терапії:	
		$\leq 3$ років (n=60)	$\geq 5$ років (n=65)
<b>Значення пружно-еластичних властивостей артерій</b>			
Індекс жорсткості аорти, мм рт. ст./мл; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	0,6 $\pm$ 0,03	0,91 $\pm$ 0,04 +51,6 <0,001	0,97 $\pm$ 0,02 +61,7 <0,05; <0,05
Пульсовий артеріальний тиск, мм рт. ст.; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	45,2 $\pm$ 2,26	60,69 $\pm$ 3,03 +34,3 <0,001	62,77 $\pm$ 3,1 +38,8 <0,05; <0,05
Товщина інтимо-медійного комплексу, мм; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	0,80 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,01 +8,7 <0,05	0,99 $\pm$ 0,02 +23,8 <0,05; <0,05
Пікова систолічна швидкість кровоплину в спокої, см/с; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	24,4 $\pm$ 1,56	25,71 $\pm$ 0,59 +12,8 <0,05	26,25 $\pm$ 0,63 +15,1 <0,05; <0,05
<b>Значення ендотеліальної дисфункції</b>			
Ендотелін-1, пг/мл; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	6,98 $\pm$ 1,70	16,71 $\pm$ 3,38 +139,4 <0,05	20,40 $\pm$ 3,36 +22,1 <0,05; <0,05
Ендотелійзалежна вазодилатація, %; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	13,85 $\pm$ 0,67	2,70 $\pm$ 0,42 -80,5 <0,001	3,5 $\pm$ 0,43 -74,7 <0,001; <0,05
Ендотелійнезалежна вазодилатація, %; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	22,79 $\pm$ 2,13	13,6 $\pm$ 0,79 -40,3 <0,001	11,8 $\pm$ 0,79 -48,2 <0,001; <0,05

$p_1$  – достовірність різниці даних у порівнянні з здоровими людьми;

Примітки:  $p_2$  – вірогідність різниці показників між тривалістю антигіпертензивної терапії  $\leq 3$  та  $\geq 5$  років

$\Delta$  – різниця показника у відсотках у порівнянні з величинами до лікування, %

На рис.3 представлена динаміка відношення шансів (OR) за показниками синдрому судинного старіння в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії. Проаналізовано 5 показників, які найбільш повно характеризують синдром судинного старіння. Із рис.3 видно, що OR для всіх показників  $>1$ . Це означає, що шанс несприятливого впливу зі збільшенням тривалості антигіпертензивної терапії достовірно зростає.

З рис.3 також видно, що більшість показників синдрому судинного старіння (ІЖА, ПАТ, ПСШК, ЕТ-1) відхиляється від 1, що вказує на прогресування прогностичної негативної тенденції, незважаючи на лікування. Така динаміка підтверджує ідею необхідності потенціювання тривалої антигіпертензивної терапії, що застосовується сьогодні згідно рекомендацій XII та XIII Конгресу кардіологів України (2011, 2012) та рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів (2012).

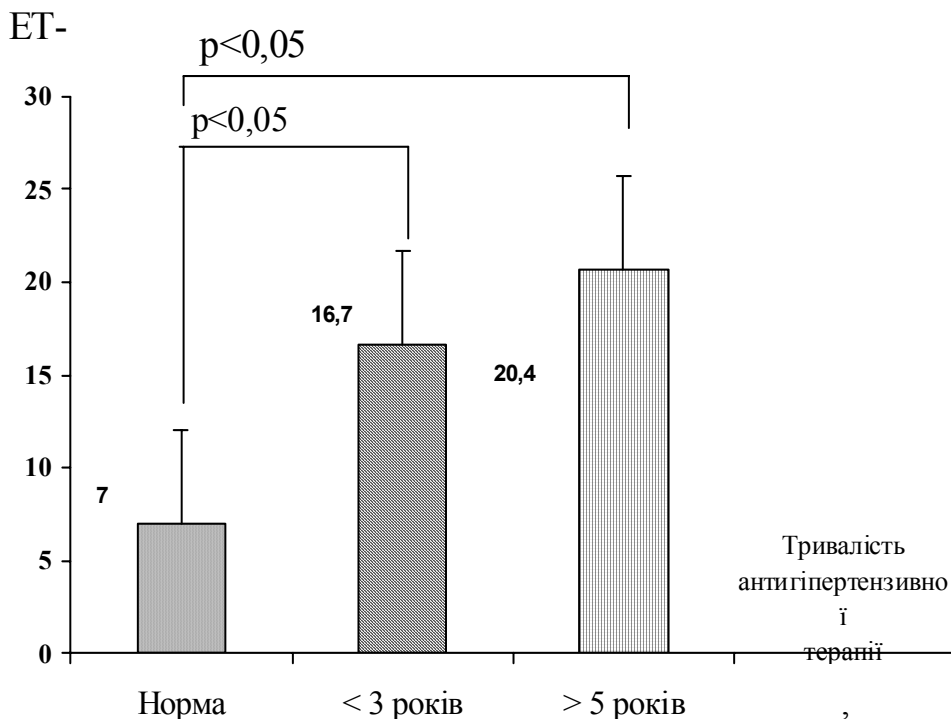
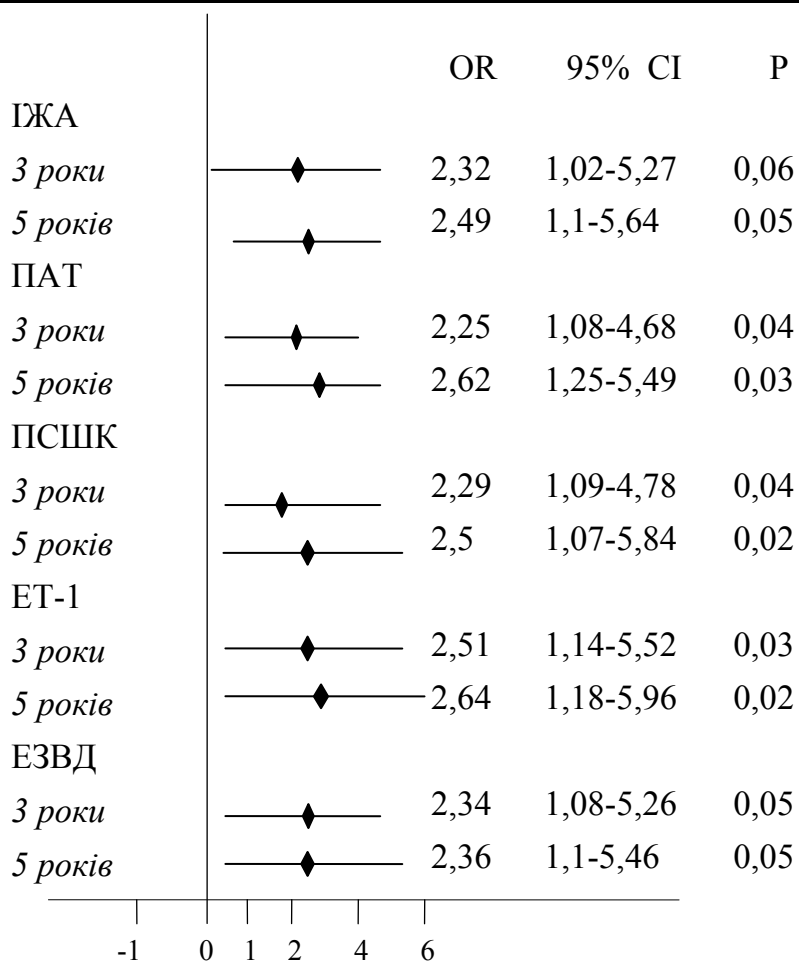


Рис.2. Показники рівня ендотелінемії в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії

Із наведених даних рис.1, рис.2, рис.3 і табл.1 випливає, що в умовах навіть ефективної тривалої антигіпертензивної терапії пружно-еластичні властивості артерій та ендотеліальна дисфункція, погіршуються, внаслідок чого й розвивається синдром судинного старіння.

Із метою з'ясування наявності/відсутності зв'язку між ІЖА та іншими показниками синдрому судинного старіння, проведено кореляційний аналіз за Pearson, результати якого виявились наступними. У хворих із трьохрічним анамнезом базової антигіпертензивної терапії існує прямий сильний кореляційний зв'язок між ІЖА та ЕТ-1 ( $r_{xy}=0,91\pm 0,07$ ;  $p<0,001$ ), прямий середньої сили між ІЖА і ПАТ ( $r_{xy}=0,65\pm 0,25$ ;  $p<0,01$ ) і зворотний сильний між ІЖА і ЕЗВД ( $r_{xy}=-0,71\pm 0,25$ ;  $p<0,01$ ). У хворих з  $\geq 5$ -річним анамнезом антигіпертензивної терапії цей зв'язок утримується, а за деякими параметрами навіть посилюється. Так, наприклад, у хворих з 5-річним анамнезом базової антигіпертензивної терапії коефіцієнт  $r_{xy}$  між ІЖА і ПАТ збільшився до  $0,80\pm 0,21$  проти  $0,71\pm 0,25$  ( $p<0,01$ ) у хворих з трирічним анамнезом антигіпертензивної терапії, що підтверджує висновок про прогресуюче зниження пружно-еластичних властивостей артерій, незважаючи на тривале ефективне антигіпертензивне лікування хворих на АГ з точки зору контролю цільового рівня АТ.





Примітка: ІЖА – індекс жорсткості аорти (мм.рт.ст/мл);  
 ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм.рт.ст); (см/с);  
 ПСШК – пікова систолічна швидкість кровоплину в спокої (см/с);  
 ЕТ-1 – ендотелін – 1 (пг/мл);  
 ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація (Δ%).

Рис.3. Динаміка відношення шансів за показниками синдрому судинного старіння в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії

Аналіз показників ліпідного спектру крові у хворих на АГ дав можливість з'ясувати наступне (табл.2). У хворих обох груп значно підвищеними, в порівнянні зі здоровими особами, виявились рівні ЗХС і ТГ, вміст яких у сироватці крові у хворих на АГ із тривалістю антигіпертензивної терапії до трьох років складав відповідно  $5,30 \pm 0,18$  ммоль/л і  $1,36 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ), а у групі хворих на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії довше п'яти років вони ще більше підвищувалися і склали, відповідно,  $5,41 \pm 0,16$  ммоль/л і  $1,40 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ).

Вірогідно підвищеним був також рівень атерогенної фракції ХС

ЛПНЦ – до  $3,40 \pm 0,23$  ммоль/л у групі хворих із тривалістю антигіпертензивної терапії до трьох років і до  $3,60 \pm 0,19$  ммоль/л – у хворих із АГ з тривалістю антигіпертензивною терапією довше п'яти років при  $2,5 \pm 0,22$  ммоль/л у здорових ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Показники ліпідного спектру крові у обстежених хворих на артеріальну гіпертензію з різною тривалістю антигіпертензивної терапії ( $M \pm m$ )

Показник, од. виміру	Здорові (n=20)	Хворі на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії:	
		$\leq 3$ років (n=60)	$\geq 5$ років (n=65)
ЗХС, ммоль/л; $\Delta\%$ ; p	$4,2 \pm 0,15$	$5,3 \pm 0,18$ <0,05	$5,41 \pm 0,16$ +2,1 <0,05
ТГ, ммоль/л; $\Delta\%$ ; p	$0,88 \pm 0,12$	$1,36 \pm 0,14$ <0,05	$1,40 \pm 0,12$ +2,9 <0,05
ХС ЛПВЦ, ммоль/л; $\Delta\%$	$1,15 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,06$ <0,001	$0,98 \pm 0,04$ -1,0 <0,05
ХС ЛПНЦ, ммоль/л; $\Delta\%$ ; p	$2,5 \pm 0,22$	$3,40 \pm 0,23$ <0,001	$3,60 \pm 0,19$ +5,9 <0,001

Примітки: P – достовірність різниці даних у порівнянні зі здоровими;  
 $\Delta$  – різниця показника у відсотках у порівнянні з величинами до лікування.

Водночас у хворих на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії довше п'яти років констатовано значне зниження вмісту ХС ЛПВЦ: концентрація його в сироватці крові була рівною  $0,98 \pm 0,04$  ммоль/л, у здорових людей –  $2,9 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, зазначена динаміка показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЦ, ХС ЛПВЦ) погіршуються паралельно з подовженням тривалості антигіпертензивної терапії.

Встановлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом ЕТ-1 і ЗХС ( $r_{xy} = +0,51 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЦ ( $r_{xy} = +0,48 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ) та між ІЖА і ЗХС ( $r_{xy} = +0,59 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ) вказує на супутній розвиток атеросклерозу при синдромі раннього старіння.

### Висновки

1. Синдром раннього судинного старіння розвивається і прогресує паралельно з дисліпідемією.

2. Існує кореляційний зв'язок між показниками EVA – синдрому (індекс жорсткості аорти, швидкість поширення пульсової хвилі, ендотелін-1, ендотелійзалежна вазодилатація) та атерогенними ліпідами.

3. Тривала антигіпертензивна терапія ( $\geq 5$  років) може посилювати прогресування EVA – синдрому.

**Перспектива подальших досліджень.**

Дослідження інтенсивності кальцинозу судинної стінки за допомогою визначення кальцієвого комплексу.

**Література**

1. Нильсон П. Синдром раннего сосудистого старения – как его правильно определить? / П.Нильсон // Артериальная гипертензия. – 2010. – №4(12). – С. 68-71.
2. Сіренко Ю.М. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Ю.М.Сіренко, Г.Д.Радченко, С.М.Кушнір // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – №2(4). – С. 25-58.
3. Nilson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review) / P.M.Nilson, L.Lurbe, S.Laurent // J.Hypertension. – 2008. – V.26. – P. 1049-1057.
4. Nilson P.M. Introduction to Mini-symposium on developmental origins of adult disease / P.M.Nilson, A.Holmäng // J. Internal. Med. – 2007. – V.261. – P. 410-411.
5. Ehret G.B. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies / G.B.Ehret, P.B.Munroe, K.M.Rice // Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. – Nature. – 2011. – V.478. – P. 103-109.
6. Schmieder R.E. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension / R.E.Schmieder, J.Redon, G.Grassi // JHypertens. – 2012. – V.30. – P. 837-841.
7. Van Bortel L.M. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M.Van Bortel, S.Laurent, P.Boutouyrie // J Hypertens. – 2012. – V. 30. – P. 445-448.
8. Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study / A.D.Tarnoki, D.L.Tarnoki, M.A.Stazi, E.Medda // J Hypertens. – 2012. – V.30. – P. 1564-1571.

**THE SYNDROME OF VASCULAR AGING  
AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENT  
OF HYPERTENSION II DEGREE**

**N. M. Galyuk**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of internal  
medicine №2; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str.,2*

*Analysis of clinical and functional characteristics of hypertension second degree was determined based on survey 125 patients with hypertension who were treated in the Ivano-Frankovsk regional clinical cardiology clinic. We studied the peculiarities of hypertension in patients with  $\leq 3$ -year history of antihypertensive therapy (60) and in patients with  $\geq 5$ -year history of the same treatment (65 people). Long-term antihypertensive therapy, but the ability to control hypertension, can cause negative effects, which are based is worsening elastic-elastic properties of arteries and blood lipid spectrum.*

**Key words:** *early vascular aging, atherosclerosis, hypertension, prolonged antihypertensive therapy.*

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ  
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ОБОДОВОЇ  
КИШКИ, УСКЛАДНЕНИЙ НЕПРОХІДНІСТЮ  
(за матеріалами лікувальних закладів Івано-Франківської області  
протягом 2000-2010 рр.)**

**В. В. Голотюк**

*Івано-Франківський національний медичний університет; курс онкології; 76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька 2*

*Вивчені результати обстеження та хірургічного лікування 687 хворих на обструктивний рак ободової кишки (ОРОК). Встановлено залежність клінічної семіотики від локалізації пухлин. Радикальне лікування виконано у 407 (59,2%) хворих, паліативне – у 280 (40,8%). Резектабельність склала 60,3%. Після радикальних операцій померло 61 (15,0%), паліативних – 85 (30,4%) осіб. Загальна післяопераційна летальність склала 21,3%. Причиною смерті в 44,5% випадків послужила поліорганна недостатність, у 23,2% – нагнійні процеси, перитоніт. Серед 291 радикально оперованих, долю яких простежували протягом 5-ти і більше років, пережили цей термін 133 пацієнтів (45,7%), померли – 158 (54,3%), з них в період до 3 років – 111 (70,3%).*

**Ключові слова:** рак ободової кишки, обструкція, клінічна семіотика, післяопераційна летальність, віддалені результати лікування.

Обтураційна кишкова непрохідність є одним із найбільш поширених ускладнень раку ободової кишки (РОК), оскільки питома вага її в загальній структурі ускладнень коливається за літературними даними в межах від 12,2 до 86% [1, 6, 10, 11]. Не дивлячись на постійне удосконалення методів діагностики РОК, питання своєчасного виявлення та раціональної хірургічної тактики при ОРОК продовжують залишатись остаточно невирішеними, про що свідчать високі показники післяопераційних ускладнень і летальності, які коливаються в межах відповідно 38,6-80% і 25,1-46,1% [1, 4, 5, 8, 9].

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної семіотики, результатів обстеження і лікування ОРОК за матеріалами хірургічних відділень основних лікувальних закладів області протягом останніх 10 років.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз результатів комплексної діагностики і лікування 825 хворих на РОК, з яких у 687 (83,3%) випадках констатовано обструктивну форму захворювання, здійснених в обласному клінічному і коломийському міжрайонному онкодиспансерах та в 1-й і 2-й клінічних лікарнях м. Івано-Франківська упродовж 2000-2010 рр.

Вік хворих на РОК коливався від 22 до 88 років, жінок було 417, чоловіків – 408. З числа 687 хворих з ОРОК людей старшого віку нараховувалось 390 (56,8%) і похилого – 65 (9,50%). Перебіг пухлинного процесу у випадках ОРОК був обтяжений різними супутніми захворюваннями серцево-судинної системи, органів дихання, сечовидільної системи і порушеннями обмінних процесів. При цьому у 340 (84,7%) з 425 хворих виявлено поєднання 2-3 соматичних супутніх захворювань.

Діагностику ОРОК здійснювали на підставі даних фізикальних, рентгенологічних, ендоскопічних, ультразвукового та лабораторних досліджень. У всіх хворих проведено гістологічне підтвердження діагнозу. В правій половині ободової кишки стенозуючий рак встановлено у 195 (28,4%) пацієнтів (рак сліпої кишки – у 75, висхідної – 69, печінкового згину – 51), поперечно-ободової кишки – 41 (6,0%), а в лівій половині ОК – у 451 (65,6%) (селезінкового згину – у 49, нисхідної – 49, сигмовидної кишки – 212, ректосигмовидного відділу – 141). Розподіл хворих в залежності від клінічної стадії РОК проводили згідно з класифікацією раків ободової та прямої кишок (код МКХ-О С18-С20) за системою TNM (5-те видання, 1997 р.). Стадія T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> зареєстрована у 419 (60,8%), T<sub>3-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> – 121 (17,6%) та T<sub>3-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>+</sub> – 147 (21,4%) хворих. Аденокарцинома різного ступеня диференціації була основною гістологічною формою ОРОК (92,6% спостережень).

Серед 687 пацієнтів явища обтураційної непрохідності були першою клінічною ознакою РОК у 231 (33,6%). При розподілі хворих ОРОК в залежності від ступеня вираженості порушень кишкової прохідності користувались класифікацією Е.Г. Топузова [7]. Компенсована ступінь була встановлена у 51 (7,4%) хворого, субкомпенсована – у 396 (57,6%), декомпенсована – у 240 (34,9%). Перфорація стінки кишки як в зоні пухлинного росту, так і проксимальніше місця обтурації, була виявлена в 10 (4,2%) випадках кишкової непрохідності III ступеня. Параколічний абсцес, як ускладнення стенозуючого раку сліпої кишки, спостерігали в одному випадку. Перфорація пухлини та діастатичні розриви ОК виникали при локалізації пухлини в лівій половині ОК (сигма, ректосигмовидний відділ). Вторинна анемія, яка супроводжувалась зниженням гемоглобіну нижче 60 г/л, спостерігалась у 206 осіб (29,1%).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що клінічна семіотика ОРОК, в залежності від локалізації пухлини, є неоднозначною. Для правої половини ободової кишки постійними клінічними ознаками є: втрата маси тіла у 165 (84,6%) хворих, вторинна анемія (гемоглобін нижче 100 г/л) – у 162 (83,0%), метеоризм – у 147 (75,4%), порушення стільця – у 123 (63,0%), а патологічні виділення з калом спостерігались лише у 21 хворого (10,8%). При раку поперечноободової кишки на перше місце виступає метеоризм – констатовано у 40 (97,6%) хворих, біль – у 36 (87,8%), порушення стільця – у 32 (78,0%), втрата маси тіла – у 24 (58,5%) та анемія у 20 (48,8%) пацієнтів. У випадку ра-

ку лівої половини ободової кишки порушення стільця реєструвалось у 417 пацієнтів (92,5%), біль – у 378 (83,8%), метеоризм – у 247 (54,8%), патологічні виділення з калом – у 207 (45,9%), а на втрату маси тіла та вторинну анемію припадало всього по 144 (31,9%) хворих.

Аналіз показників звертання пацієнтів за медичною допомогою показав, що 354 (51,6%) хворих відвідували лікарів у перші 6 місяців з початку появи симптомів захворювання, в інтервалі 6-12 місяців – 180 (26,2%), а 153 (22,2%) – після року. На протязі перших 2-х місяців з моменту звертання правильний діагноз РОК було встановлено 556 (81,0%) хворим, 4-х місяців – 69 (10,0%), 6-ти місяців – 30 (4,4%) і більше ніж через 6 місяців – 32 (4,6%) пацієнтам.

Дані про обсяг хірургічних втручань та рівень післяопераційної летальності хворих на ОРОК представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика оперативних втручань та післяопераційна летальність при лікуванні ОРОК

№ п/п	Види операцій	Загальне число хворих	Померли п/о	%
<b>а) радикально оперовані</b>				
1	Правобічна геміколектомія	115	12	10,4
2	Резекція поперечної ободової кишки	18	3	16,6
3	Лівобічна геміколектомія	55	9	16,4
4	Резекція сигмовидної кишки	86	12	13,9
5	Резекція ректосигмовидного відділу	61	10	16,4
6	Операція Гартмана	44	11	25,0
7	Комбіновані операції	28	4	14,2
	<b>Разом</b>	407	61	15,0
<b>б) паліативні операції</b>				
8	Обхідні анастомози	116	35	30,2
9	Ілео-цеко-колоностоми	164	50	30,5
	<b>Разом</b>	280	85	30,4
	<b>Всього</b>	687	146	21,3

Встановлено суттєву різницю між показниками післяопераційної летальності серед хворих, які перенесли паліативні (30,4%), та радикальні (15,0%) операції. Що стосується залежності рівня післяопераційної летальності від виду проведених хірургічних втручань, то найвищою вона виявилась після операції Гартмана (25%), яка виконувалась у найтяжчого контингенту хворих, в т.ч. і у випадках ускладнень пов'язаних з перфорацією пухлини чи діастатичного розриву стінки кишки. Досить висока післяопераційна летальність реєструється після лівобічної гемі-

колектомії, резекції поперечноободового та ректосигмовидного відділів товстої кишки в порівнянні з результатами комбінованих операцій.

Етапні хірургічні втручання виконано у 35 хворих. Першим етапом здійснювалось формування колостоми, другим (не раніше, ніж через місяць після першої операції за умови відсутності ускладнення) – проводилися радикальні резекції з формуванням міжкишкового анастомозу, переважно за методикою, описаною Г.В. Бондарем [2]. Закриття колостоми виконували при відсутності ознак рецидиву через 3-6 міс.

Слід відзначити, що хворим з локалізацією обструктивної пухлини у ділянці ректосигмовидного кута або дистального відділу сигмовидної кишки, які були прооперовані в умовах загальнохірургічних стаціонарів за ургентними показами, в багатьох випадках накладали сигмостому. З огляду на можливість проведення онкологами в подальшому їм радикальної операції з відновленням прохідності кишкової трубки, такі дії є неправильними, оскільки наявність сигмостоми буде суттєво ускладнювати виконання резекції кишки з накладанням анастомозу. Тому у вищезазначених випадках перевагу слід надавати формуванню трансверзостом.

Серед ускладнень, які послужили причиною смерті хворих після операції, перше місце займає поліорганна недостатність, яка розвивалась у 44,5% випадків (табл.2)

Таблиця 2 Структура післяопераційної летальності при лікуванні хворих на ОРОК

№ п/п	Характер ускладнень, які послужили причиною смерті хворих	абсолютне число	%
1	Поліорганна недостатність	65	44,5
2	Нагнійні процеси, перитоніт	34	23,2
3	Неспроможність швів анастомозу	13	8,9
4	Тромбоемболії	24	16,5
5	Серцево-судинна недостатність	7	4,8
6	Кишкова кровотеча	1	0,7
7	Інвагінація анастомозу, перфорація кишки	2	1,4
	<b>Разом</b>	146	100

Слід вважати, що поліорганну недостатність при ОРОК формує критичний стрес, який виникає в процесі взаємодії наслідків обструкції кишки і хірургічного втручання на фоні прогресування порушень кишкової моторики, абсорбції, бар'єрної функції слизової оболонки кишки. Поєднання зазначених чинників сприяє посиленню ендогенної інтоксикації, активізації процесів перекисного окислення ліпідів, зменшенню функціональної активності антиоксидантного ланцюга, пригніченню Т-клітинного імунітету які завжди супроводжують перебіг РОК [3, 5, 10]. Доказано також, що при ОРОК уже в перші дні мікрофлора досягає ме-



зентеріальних лімфовузлів, а в більш пізні терміни - печінки, селезінки, проникаючи в кров'яне русло [12]. Цим можливо пояснити високу питому вагу нагнійних процесів (23,2%), які стали причиною смерті хворих і перевагу їх розвитку в порівнянні з неспроможністю швів анастомозу. Слід відзначити, що завдяки впровадженню в практику хірургічних відділень області інвагінаційно-клапанного анастомозу [2] це ускладнення реєструється значно рідше.

Дані про віддалені результати хірургічного лікування ОРОК представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Віддалені результати радикального лікування хворих на ОРОК

№	Характеристика оперативних втручань	Заг. число спостережень	Залишились живими на кінець спостереження					Померли до кінця спостереження				
			Всього	%	в тому числі			Всього	%	в тому числі		
					до 3 р.	до 5 р.	>5 р.			до 3 р.	до 5 р.	>5 р.
1.	Правобічна геміколектомія	83	25	30,1	14	5	6	58	69,9	45	8	5
2.	Резекція поперечної ободової кишки	15	9	60,0	3	4	2	6	40,0	3	1	2
3.	Лівобічна геміколектомія	39	22	53,8	9	9	4	17	46,2	10	5	2
4.	Резекція сигмовидної кишки	65	36	55,4	10	14	12	29	44,6	21	5	3
5.	Резекція ректосигмовидного відділу	41	17	41,4	3	6	8	24	58,6	13	8	3
6.	Операція Гартмана	30	46,7	47,9	9	3	2	16	53,3	13	2	1
7.	Комбіновані операції	18	10	55,5	3	4	3	8	44,5	6	-	2
	<b>Разом</b>	291	133	45,7	51	45	37	158	54,3	111	29	18
					38,3%	33,9%	27,8%			70,3%	18,3%	11,4%

З'ясовано, що серед 291 радикально оперованих хворих на ОРОК, долю яких вдалося простежити упродовж не менше 5 років після завершення лікування, в кінці періоду спостережень залишились живими 133 (45,7%) хворих. Померли в різні строки спостереження переважно від прогресування раку 158 (54,3%) пацієнтів, з них в перші 3 роки – 111 (70,3%) чоловік. Найбільш несприятливі результати мали місце у хворих, які перенесли правобічну геміколектомію (померли 69,9%) та резекції ректосигмовидного відділу ободової кишки (померло 58,6%).

Що стосується хворих, які перенесли паліативні операції, то живими в кінці періоду спостереження залишились всього 15 чоловік, з них: більше 3 років прожили 11 хворих, від 3 до 5 років – 2 хворих, 5 років і більше – 2 пацієнта. Померли 119 пацієнтів, з них: до 3-х місяців – 33, до 6-ти – 34, до 1-го року – 29 і після одного року – 23 пацієнти. В

основному це були хворі в IV стадії захворювання, переважно з метастазами в печінку.

### **Висновки**

1. Середній показник резектабельності при лікуванні ОРОК складає 60,7%, загальна післяопераційна летальність становить 21,3%, в тому числі після радикальних операцій – 15,0% і паліативних – 30,4%.

2. Основною причиною післяопераційної летальності є поліорганна недостатність (44,5%), що свідчить про необхідність удосконалення підготовки хворих до операції і тактики ведення післяопераційного періоду.

3. Більш ніж 54% радикально прооперованих хворих помирають протягом 5-ти років після завершення лікування, а 70,3% з них гинуть вже до 3-х років спостережень, що свідчить про необхідність удосконалення методів виявлення і діагностики захворювання.

### *Література*

1. Алиев С.А. Современные тенденции и перспективы в хирургическом лечении опухолевой непроходимости ободочной кишки у больных старших возрастных групп / С.А.Алиев // Рос. онкологический журнал. – 2005. – №4. – С. 21-29.
2. Бондарь Г.В. Формирование инвагинационно-клапанного анастомоза / Г.В.Бондарь, Н.И.Бойко // Хирургия, 1979. – №2. – С. 93-95.
3. Опыт хирургического лечения диастатических разрывов ободочной кишки / А.А.Курыгин, С.И.Перегудов, Г.И.Синенченко, А.В.Пирогов // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2008. – №3. – С. 49-53.
4. Русу П.М. Частота осложненных форм РОК и сроки обращения больных / П.М.Русу // Экспериментальная онкология. – 2000. – №22. – Тезисы II съезда онкологов СНГ. – №762.
5. Сидоренко Ю.С. К вопросу о тактике лечения больных с осложненными формами рака толстой кишки на современном этапе / Ю.С.Сидоренко, С.А.Грушко, В.П.Назаренко // Проблемы колопроктологии: Сб. тр. Вып. 18. – М., 2002. – С. 432-438.
6. Соловейчик А.С. Острая кишечная непроходимость при раке толстой кишки / А.С.Соловейчик, Н.Н.Свистунов, А.В.Пирогов // Мат. междунар. конгр. хирургов. – Петрозаводск, 2002. – Т.2. – С. 112-113.
7. Топузов Э.Г. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости при раке толстой кишки / Э.Г.Топузов // Вестник хирургии. – 1989. – №12. – С. 76-78.
8. Фролов А.С. Оптимизация методов лечения колоректального рака / А.С.Фролов, М.В.Шайдоров // Рос. онкологический журнал. – 2004. – №2. – С. 45-47.
9. Хирургическая тактика при восстановительных операциях на толстой кишке / М.П.Захараш, А.И.Пойда, В.М.Мельник и др. // Хирургия. – 2006. – №7. – С. 51-55.

10. Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки / В.З.Тотиков, А.К.Хестанов, К.Э.Зураев и др. // Хирургия. – 2001. – №8. – С. 51-54.
11. Хирургическое лечение при раке правой половины ободочной кишки, осложненном обтурационной непроходимостью / Е.М.Хавина, С.В.Осмоловский, О.В.Горох и др. // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2000. – №4. – С. 37-39.
12. Obstructed intestine as a reservoir for Systemic infection / E.A.Deitch, W.M.Bridges, S.W.Ma et al. // Am.J.Surg. – 1990. – Vol.159, N.4. – P. 394-401.

**PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS AND RESULTS  
OF OBSTRUCTIVE COLON CANCER SURGICAL TREATMENT  
(according to the materials of the medical establishments  
of Ivano-Frankivsk region during 2000-2010)**

**V. V. Golotiuk**

*Ivano-Frankivsk National Medical University; Course of oncology;  
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2*

*The results of the examinations and treatment of 687 patients with colon carcinoma complicated by intestinal obstruction were analyzed. The correlation of a clinical semeiology with localization of tumors was fixed. The radical treatment was undertaken for 407 (59,2%) patients, palliative - for 280 (40,8%) ones. Resectability made 60,3%. 61 (15,0%) men have died after radical operations, and 85 (30,4%) – after palliative operations. The general postoperative mortality was 21,3%. As a reason of moors in 44,5% of cases has served polyorganic failure, in 23,2% – suppurative processes, peritonitis. Among 290 radically operated patients 133 men (45,7%) have lived till 5 years and more, 158 (54,1%) patients have died, including 111 (70,3%) till 3 years.*

**Key words:** *colonic cancer, obstruction, clinical semiotics, postoperative lethality, remote outcomes.*

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМП'ЮТЕРНОЇ МОРФОМЕТРІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ І КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ ПАТОЛОГІЧНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ

**С. Б. Геращенко, О. І. Дельцова, А. Д. Захараш,  
Г. Б. Кулинич, О. Р. Кушнір**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра гістології, цитології та ембріології;  
76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька 2*

*У статті висвітлені можливості застосування морфометричного методу дослідження печінки в клінічних і експериментальних умовах (біопсійний матеріал від 8 осіб у клініці та від 93 щурів в експерименті). Результати показали морфометричні зміни площі і форми профілів гепатоцитів та їх ядер. Комплексний морфометричний аналіз стану печінки при її захворюваннях у клініці та при моделюванні впливів різних токсичних речовин є високоінформативним інструментом діагностики уражень гепатоцитів, який дозволяє чітко диференціювати характер морфологічних змін у розгортанні патологічного процесу, оцінити ступінь їх важкості і результати корекції лікарськими засобами. На підставі морфометричних досліджень експериментального матеріалу можна передбачити можливості патогенетичної корекції стану печінки в клініці.*

**Ключові слова:** печінка, патологія, морфометричний аналіз.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. До цього часу при аналізі морфологічних змін у печінці користуються ранговими системами обліку патологічних процесів, тобто напівкількісними методами. Про ступінь активності судять за кількістю балів. При патогістологічному дослідженні біопсійного матеріалу печінки клінічні патологи насамперед визначають індекс гістологічної активності при хронічному гепатиті за R.G. Knodell et al. [7], який вимірюється в балах на основі напівкількісного дослідження (індекс Knodell). Сьогодні в клініцистів виникають розбіжності в інтерпретації деяких результатів бальних оцінок [1]. Хоча автори критикують напівкількісні методи дослідження і пропонують розширити їх більш вірогідними [5], але до цього часу не існує загальноприйнятих алгоритмів морфометричного дослідження стану печінкових клітин із використанням спеціальних сучасних програм для точного математичного і статистичного аналізу.

**Метою роботи** було вивчити можливості застосування комп'ютерного морфометричного аналізу гістологічних препаратів печінки в експериментальному і клінічному матеріалі.

**Матеріал і методи дослідження.**

Матеріалом клінічного дослідження був біопсійний матеріал печінки 5 хворих на хронічний гепатит невірусної етіології з холестатичним компонентом (контроль – шматочки печінки 3 чоловіків-добровольців без клінічних, біохімічних та лабораторних проявів пошкодження органа).

В експерименті вивчали печінку 43 білих рандомбредних щурів-самців (*Rattus Norvegicus L.*) (І група), яким вводили хіміопрепарат Цисплатин-КМП (№ Р.09.03/07324) (Цп) внутрішньоочеревинно в дозі 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень, 9 тижнів (Іа група, 23 тварини). Іб група – 20 тварин, які отримували Ентеросгель (№ UA/4415/01/01, “Екологоохоронна фірма Креома-фарм”) (Ег) по 1,5 мл 50% водного розчину гідрогелю метилкремніевої кислоти (0,7 г діючої речовини), внутрішньошлунково щодня, 14 днів після останнього введення цисплатину. Забір матеріалу проводили на 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у і 28-у доби після останнього введення Цп і на 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у і 28-у доби від початку введення Ег. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу.

Вплив пестициду 2,4-Д на печінку моделювали на 50 щурах (ІІ група). Пестицид 2,4-Д вводили внутрішньошлунково в дозі 1/10 DL<sub>50</sub> протягом 14 діб через день. У Іа групі тварин вивчали структуру гепатоцитів після введення пестициду. У Іб групі тваринам після останнього введення пестициду вводили глутаргін внутрішньоочеревинно (0,2 мл 4% розчину глутаргіну разом із 1,4 мл ізотонічного розчину NaCl) протягом 5 діб щодня. Термін досліду – 1,3,7,14, 21,28 і 60 діб.

Утримання щурів і маніпуляції проводили відповідно до “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) та вимог додатку 4 до “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”, затверджених наказом Міністерства охорони здоров’я № 755 від 12 серпня 1977 р. “Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин”, що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985 р.).

Зрізи, забарвлені гематоксилином і еозином, підлягали морфометричному дослідженню за допомогою аналізатора зображень на базі програмного забезпечення UTHSCSA Image Tool<sup>®</sup>. Визначали такі показники: S<sub>1</sub> – площу профілю гепатоцитів та S<sub>2</sub> – їх ядер, S<sub>1</sub>/S<sub>2</sub> – співвідношення між площею профілю ядра і площею профілю гепатоцита, F<sub>1</sub> – коефіцієнт форми гепатоцита та F<sub>2</sub> – його ядра (F=P/4πS, де P – периметр, S – площа досліджуваного об’єкта) [2]. Для кожного випадку було зроблено виміри 500-600 одноядерних гепатоцитів, в ядрі яких визнача-

лось ядере. Цифровий матеріал обробляли методами варіаційної статистики, використовуючи програму Statistica for Windows® для персонального комп'ютера. Результати морфометричного дослідження представлені гістограмами.

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

*Дослідження клінічного (біопсійного) матеріалу* при хронічному гепатиті з холестатичним компонентом виявили дрібні за розмірами зморщені та великі за розмірами набряклі гепатоцити. Проведений нами морфометричний аналіз підтвержує, що гепатоцити переважно зменшуються в розмірах до 100,0-150,0 мкм<sup>2</sup>, тільки поодинокі з них досягають розмірів понад 200,0 мкм<sup>2</sup>. Тобто при аналізі процентного складу гепатоцитів за розмірами привертає увагу велика кількість дрібних, порівняно з нормою, клітин.

При досліджуваній патології вираженими також є зміни площі профілів ядер. При якісному аналізі важко оцінити подібні прояви. Кількісний аналіз показав, що домінуючими є пошкодження ядер, які полягають у зменшенні площі їх профілів та значної деформації, що є характерним для процесу зморщення. Лише невелика кількість гепатоцитів (8,0%) зберігає величину ядра типову для нормальних клітин (від 30,0 до 50,0 мкм<sup>2</sup>), тоді як у нормі таких гепатоцитів налічується 60,4%.

При хронічному гепатиті ми виявили значні зміни показника  $S_{я}/S_{кл}$ . Це вказує на переважаюче зменшення об'ємів ядра, порівняно з об'ємом цитоплазми гепатоцитів.

Значно порушується форма гепатоцитів. Коефіцієнт  $F_1$  віддаляється від величини 1,0. У гістограмі показника форми ядра ми спостерігали подібну спрямованість – величина цього коефіцієнту збільшувалася аж до 1,50, чого не виявляється за умов норми (не перевищує 1,20).

Одержані нами результати дають підстави погодитись з дослідниками, які наголошують на тому, що при проведенні морфометричного дослідження усувається вплив суб'єктивного фактору при оцінці морфологічних змін [6]. Динаміка морфометричних змін площі профілів гепатоцитів та їх ядер у наших дослідженнях співзвучна з результатами інших вчених, які визначали морфологічну характеристику тривалого холестатичного синдрому в хворих на гепатит А на тлі носійства HBV-інфекції [3]. Е.Л. Пименова и др. [4] наполягають, що для оцінки гепатоцелюлярної карциноми в статистичному аналізі виділені три найбільш значимих параметри: площа і периметр ядра та ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Ми схильні до думки, що в характеристиці гепатоцитів, крім зазначених ними, не менш важливими є показники площі клітини та її форми та розміри і форма ядра.

У динаміці розвитку хронічного гепатиту з холестатичним компонентом виявляються морфологічні зміни гепатоцитів, які підтвержуються виразними змінами морфометричних показників. У сукупності ці відхилення можна трактувати як зменшення робочої паренхіми печінки,

навіть на тих етапах, коли не виявляються ділянки новоутвореної сполучної тканини в печінкових часточках. У перспективі подальших досліджень захворювань печінки запропонований морфометричний підхід є об'єктивним і суттєвим доповненням до якісної характеристики стану гепатоцитів.

*Морфометричні результати вивчення впливу цисплатину на гепатоцити та при їх корекції ентеросгелем.* У результаті введення тваринам цисплатину протягом 9 тижнів у печінці відбувалися значні порушення гістотопографії печінкових часточок – дисконкомплексация печінкових пластинок, внутрішньочасточкові лімфоїдні інфільтрати, дистрофічні, некробіотичні та некротичні зміни гепатоцитів усіх зон, активація макрофагів до 14 доби після останнього введення хіміопрепарату. У міжчасточковій сполучній тканині і в порталних трактах – набряк і лімфо-плазмоцитарна інфільтрація при збережених печінкових триадах. Синусоїдні гемокапіляри нерівномірно розширені в усіх зонах печінкового ацинуса з поширенням деформації і повнокров'я на центральні і міжчасточкові вени. Комп'ютерний морфометричний аналіз гістологічних зрізів печінки в усі терміни експерименту виявив метричні порушення гепатоцитів. У динаміці досліду до 14 доби простежувалася тенденція до збільшення числа печінкових клітин із великою площею профілю та ядра й одночасного зменшення кількості малих і середніх гепатоцитів. Коефіцієнт форми гепатоцитів та ядер зростав, що свідчило про порушення форми гепатоцитів та їхніх ядер. Отримана морфофункціональна характеристика змін печінки під впливом цисплатину та результати комплексного морфологічного і морфометричного дослідження некоригованих і коригованих ентеросгелем гепатотоксичних проявів показали, що застосовані методи дозволили об'єктивно оцінити зміни структурних компонентів печінки у взаємозв'язку з їх функціональною здатністю, довести позитивний вплив сорбенту в перші 14 діб лікування після припинення введення цисплатину і неспроможність нормалізації морфо-функціонального стану печінки в подальші терміни. Це служить обґрунтуванням доцільності застосування ентеросгелю при ятрогенних ураженнях печінки більш тривалі, ніж 14 діб, терміни.

*Морфометричні показники печінки щурів при впливі пестициду 2,4-Д.* Під впливом пестициду 2,4-Д у печінці розвивався токсичний гепатит: виявлено порушення цитоархітектоніки печінкових пластинок і їх лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію, набряк, деформацію гепатоцитів та їх ядер, як під час введення пестициду 2,4-Д (14 діб), так й у відновному періоді. Від 21-ї до 30-ї доби набряк зменшувався і поступово проявлялись ознаки адаптаційних і компенсаторних процесів, підтверджені морфометрично. На 60-у добу досліду в печінці визначалися залишкові ознаки – дрібновакуольна дистрофія, слаба інфільтрація лімфоцитами і плазмоцитами, недосягнення гепатоцитами нормальних клітинних параметрів.

Нами встановлено, що корекція глутаргіном позитивно впливає на стан гепатоцитів, які були пошкоджені в результаті токсичної дії пестициду 2,4-Д, що підтверджено морфометричними дослідженнями гепатоцитів та їх ядер, показника ядерно-клітинного співвідношення гепатоцитів. При введенні глутаргіну одночасно з пестицидом 2,4-Д адаптаційні та компенсаторно-приспосувальні зміни в гепатоцитах були помірними протягом 30 діб: набряк зменшився, форма гепатоцитів і їх ядер зберігала стабільність розподілу на гістограмах і підтверджувалася змінами кореляційної залежності між морфометричними показниками на протилежну, виявлялися гіпертрофічні зміни органел, збільшилися розміри ядер, які дестабілізувалися після припинення введення глутаргіну. Результати проведених дослідів із внутрішньоочеревинною корекцією глутаргіном після останнього введення пестициду 2,4-Д показали, що цей спосіб введення мав позитивні наслідки, які проявлялися швидкою нормалізацією стану паренхіми печінки, розвитком у гепатоцитах компенсаторних реакцій, утримання морфометричних показників на рівні контролю до 21-ї - 30-ї доби після останнього введення глутаргіну.

#### **Висновки.**

1. Комплексний морфометричний аналіз стану печінки при її захворюваннях у клініці та при моделюванні впливів різних токсичних речовин є високоінформативним інструментом діагностики уражень гепатоцитів, який дозволяє чітко диференціювати зміни характеру морфологічних змін у розгортанні патологічного процесу, оцінити ступінь їх важкості і результати їх корекції лікарськими засобами.

2. На підставі морфометричних досліджень експериментального матеріалу можна передбачити можливості патогенетичної корекції стану печінки в клініці.

#### *Література*

1. Балльная система оценки морфологических изменений печени при хроническом гепатите // РЖГГК. – 2004. – №2. – С. 4-8.
2. Исаков В.Л. Современные методы автоматизации цитологических исследований / В.Л.Исаков, В.Г.Пинчук, Л.М.Исакова. – К.:Наукова думка, 1988. – 212 с.
3. Клинико-морфологическая характеристика длительного холестатического синдрома у больных гепатитом А на фоне носительства HBV-инфекции / Н.Д.Никифоров, М.Н.Трофимова, Е.В.Иванников [и др.] // Архив патологии. – 2003. – №3. – С. 29-31.
4. Пименова Е.Л. Использование компьютерного image-анализа для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы и гиперплазии гепатоцитов/ Е.Л.Пименова, В.Н.Богатырев, О.В.Чистякова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2002. – №8. – С. 35-37.
5. Серов В.В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В



- и С / В.В.Серов, Л.О.Севергина // Архив патологии. –1996. – №4. – С. 61-64.
6. Щербинина М.Б. Диагностические возможности и реальное использование в клинике пункционной биопсии печени / М.Б.Щербинина, И.В.Баринов, И.Я.Будзак // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №3(17). – С. 27-31.
7. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G.Knodell, R.G.Ishak, W.C.Black [et al.] // Hepatology. – 1981. – Vol.1. – P. 431-435.

### EXPERIENCE OF APPLYING COMPUTER MORPHOMETRY IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES OF PATHOLOGICAL CONDITIONS IN LIVER

**S. D. Geraschenko, O. I. Deltsova, A. D. Zakharash,  
G. B. Kulynych, O. R. Kushnir**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of histology,  
cytology and embryology; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

*In the article, the opportunities of applying morphometric methods of research in liver in clinical and experimental conditions (biopsy material attained from 8 individuals in clinic and 93 rats in experiment) are highlighted. The results showed morphometric changes in the area and shape of hepatocytes, and their nuclei. Complex morphometric analysis of liver's condition in its diseases in clinic, and in modeling the influence of different toxic substances is a highly informative instrument of diagnosing hepatocytes' damage which allows differentiating precisely the character of morphological changes in a pathological process development, estimating the degree of its gravity and appreciating the results of correction by medication. On the basis of morphometric research on experimental material it is possible to foresee the opportunities of pathogenetic correction of liver's condition in clinic.*

**Key words:** *liver, pathology, morphometric analysis.*

**ПРОТОКОЛ ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ  
ЖУВАЛЬНИХ ТА СКРОНЕВИХ М'ЯЗІВ У ПАЦІЄНТІВ  
ІЗ ЗНИЖЕНОЮ ВИСОТОЮ ПРИКУСУ З ДОПОМОГОЮ  
ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФА «НЕЙРО-ЕМГ-МИКРО»**

**А. Б. Костишин, М. М. Рожко, Л. І. Пелехан**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра стоматології факультету післядипломної освіти внутрішньої  
медицини №2; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*В статті запропоновано варіант протоколу дослідження жувальних та скроневих м'язів, враховуючи специфіку клініки зниженої висоти прикусу, особливостей електронейроміографа «Нейро-ЕМГ-Микро» та психологічного стану хворих.*

**Ключові слова:** *поверхнева електроміографія, ортопедична стоматологія, ЕМГ-дослідження, протокол дослідження.*

**Актуальність теми.** Електроміографія – це метод дослідження нервово-м'язової системи з допомогою реєстрації електричних потенціалів м'язів. Широке використання ЕМГ дослідження, крім їх практичного значення для клініки, дозволяє висвітлити ряд теоретичних питань. Встановлення кореляції між типовими змінами біоелектричної активності і характером клінічних проявів, при відповідних порушеннях дозволяє аналізувати фізіологічні та патофізіологічні механізми функціональних і морфологічних змін в організмі людини [1]. Станом на сьогоднішній день у стоматології електроміографію використовують практично у всіх її галузях.

В останні роки на ринку медичних товарів значно розширився асортимент електроміографів. Однак кожен тип апарату, є, за своєю суттю унікальним, зі своїми особливостями та сферами використання. Ця тенденція сприяє, з одного боку полегшенню роботи лікаря, з іншого – диктує необхідність адаптації протоколів досліджень для діагностики певних патологій. Особливо актуальним це питання є для ортопедичної стоматології, в якій різноманіття протоколів дослідження є особливо широкогранним [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

**Мета дослідження.** Створення оптимального протоколу діагностики стану жувальних та скроневих м'язів у пацієнтів із зниженою висотою прикусу методикою поверхневої електроміографії з допомогою електронейроміографа «Нейро-ЕМГ-Микро» (як найбільш популярного апарату цього типу в українських стоматологічних клініках), який включає декілька етапів.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження виконуються у спеціальному кабінеті функціональної діагностики. Такий кабінет максимально адаптований до вимог, які ставляться до таких приміщень у США та Західній Європі [9] з метою створення позитивного мікроклімату приміщення та зменшення часу підготовки пацієнта до дослідження та забезпечення цим самим якості результатів обстеження. Стіл з апаратом та комп'ютером, а також крісло лікаря, мають бути на коліщатах, щоб він міг вільно перетягувати апарат навколо пацієнта, не турбуючи зайвий раз останнього. Крісло пацієнта розташоване навпроти стіни, щоб не відволікати обстежуваного. Час, відведений для проведення дослідження, не більше 30 хв з урахуванням підготовки пацієнта. Особлива увага надається шумоізоляції кімнати для забезпечення повного розслаблення пацієнта у напівгоризонтальному положенні у стоматологічному кріслі.

На підготовчому етапі дослідження лікар перевіряє робочий стан електроміографа, дезінфікує поверхневі електроди, готує смужки лейкопластиру та шаблони (при їх необхідності), провідниковий гель та інші допоміжні засоби до роботи. Тільки після цього пацієнт запрошується до кабінету, де йому пропонують сісти в стоматологічне крісло у напівгоризонтальне положення, пацієнт інформується лікарем про це дослідження, обґрунтовується необхідність його проведення. Далі лікар змочує у теплій воді заземляючі електроди та фіксує їх на руках пацієнта, чи на його шиї, пальпує черевця жувального м'яза, обезжирює шкіру пацієнта в ділянці черевця жувального м'яза, фіксує електроди на шаблоні міжелектродної відстані та наносить провідникоюй гель на їх поверхню коловими рухами. Фіксує шаблони до шкіри пацієнта та додатково закріплює лейкопластирем [10, 11, 12].

Основний етап роботи включає в себе виконання ряду функціональних проб:

- 1) запис електроміограми на протязі 3,5 с у стані спокою;
- 2) запис електроміограми на протязі 3,5 с максимального відкриття рота;
- 3) запис електроміограми на протязі 3,5 с максимального стиснення щелеп;
- 4) запис електроміограми на протязі 3,5 с максимального стиснення щелеп із стандарт-ними ватними валиками довжиною 10 см;
- 5) запису жувального циклу жування 0,8 г горіха.

Кожна проба виконується тричі. При аналізі береться до уваги середній показник із трьох аналогічних проб.

Враховуючи те, що електронейромиограф «Нейро-ЕМГ-Микро» є двоканальним, після закінчення дослідження жувальних м'язів електроди перекладаються на передні пучки скроневих м'язів та проводиться аналогічне дослідження.

Завершальний етап проводиться за відсутності пацієнта. Включає в себе створення автоматичного протоколу дослідження у програмі «Нейро-МВП» з подальшим аналізом максимальних амплітуд м'язів (мкВ) згідно наступних методів.

1. Метод функціональних проб поверхневої електроміографії базується на реєстрації та аналізі біопотенціалів жувальних м'язів у стані фізіологічного спокою та при максимальних навантаженнях на жувальні та скроневі м'язи (максимальне стиснення щелеп та відкриття рота).

Метод дозволяє об'єктивно характеризувати стан жувальних м'язів при їх максимальних навантаженнях без харчових подразників та у стані фізіологічного спокою. Аналізуються проби № 1, 2, 3, 5.

2. Індексна оцінка стану жувальних та скроневих м'язів за Ferrario, базується на математичному обчисленні індексів максимальних амплітуд жувальних м'язів при їхньому максимальному напруженні (стискуванні щелеп без та з прикусними ватними валиками) Аналізуються проби № 3,4.

Метод дозволяє у відсотковому співвідношенні виявити баланс розподілу навантаження на жувальні м'язи, ефективність їх роботи, домінування однієї із сторін при навантаженнях, симетричність роботи жувальних м'язів.

3. Метод визначення жувальної ефективності базується на визначенні часу одного жувального циклу до появи ковтального рефлексу та маси сухого залишку після пережовування 0,8 г ядра грецького горіха з одночасним записом та визначенням середньої амплітуди жувального циклу та кількості жувальних рухів.

Метод дозволяє комплексно оцінити стан зубних рядів та жувальних м'язів при динамічних навантаженнях. Аналізується проба № 5.

4. Метод визначення середньостатистичного значення роботи жувальних та скроневих м'язів, базується на виведенні середньостатистичного показника максимальних амплітуд правих та лівих власне жувальних та скроневих м'язів у стані фізіологічного спокою, максимального відкриття рота та стиснення щелеп, а також при жувальній пробі з горіхом.

Метод дозволяє виявити перші ознаки перебудови міорефлексів у ранні терміни після проведення лікування. Аналізуються проби № 1, 2, 3, 5.

5. Метод побудови графіка скаттерограми турно-амплітудного аналізу за Willison, при проведенні жувальних проб поверхневої електроміографії, який базується на графічному відображенні математичних алгоритмів співвідношень максимальних амплітуд турнів до частоти турнів за 1 секунду часу.

Цей метод дозволяє провести первинну діагностику порушень м'язового апарату щелепно-лицевої ділянки. Отримані показники подаються в "оцифрованому" формалізованому виді на графіку у вигляді

своєрідної “хмари” розподілу, завдяки чому можна провести порівняльний аналіз даних, в тому числі в динаміці спостереження за пацієнтами на етапах лікування, виявити первинно-м’язове ураження чи вторинне нейрогенне ураження ділянки, а у випадку використання методу при дослідженні жувальних та скроневих м’язів ще й стану їх активності. Аналізуються проби № 2, 3.

Ця методика є специфічна саме для даного апарату, адже у програмному забезпеченні «Нейро-МВП» даний графік будується автоматично, що дозволяє даний метод використовувати у практичній діяльності з метою експрес-діагностики.

#### **Висновок.**

1. Цей протокол поверхневої електроміографії дозволяє максимально докладно, уніфіковано, неінвазивно проводити дослідження стану жувальних та скроневих м’язів у пацієнтів із зниженням висоти прикусу.

2. Він може успішно використовуватися як у практичній діяльності лікаря-стоматолога, так і у наукових дослідженнях.

3. Дослідження проводиться тільки з допомогою нашкірних електродів методом поверхневої електроміографії, що дозволяє виключити психологічний дискомфорт у пацієнта, спричинений неприємними відчуттями від введення голчастих електродів при використанні голчастої електроміографії та від незначного проведення струму при стимуляційній електроміографії.

**Перспектива.** Перспективними напрямками є вивчення ефективності використання даного протоколу ЕМГ-дослідження чи його окремих частин для діагностики та контролю ефективності лікування інших патологічних станів в ортопедичній стоматології та створення його модифікацій, які були б ефективнішими для діагностики інших патологічних станів.

#### ***Література***

1. Пелехан Л.І. Підвищення ефективності лікування хворих з повною втратою зубів: дис. кандидата мед.наук: 14.01.22 / Любомир Іванович Пелехан. – Івано-Франківськ, 2003. – С. 44;
2. Костишин А.Б. Електроміографія в українській ортопедичній стоматології: досягнення, проблеми, перспективи / А.Б.Костишин, М.М.Рожко, Л.І.Пелехан // Архів клінічної медицини. – 2011. – №2(17). – С. 4-6.
3. Костюк Т.М. Електроміографічне обґрунтування застосування релаксаційних шин у пацієнтів з парафункцією жувальних м’язів / Т.М.Костюк, І.А.Шинчуковський, Тан Ци // Вісник стоматології. – 2009. – №3. – С. 78-82.
4. Новіков В.М. Протокол електроміографічних досліджень рефлексорно-адаптаційних процесів при функціональних порушеннях зубощелепного апарату / В.М.Новіков // Вісник проблем біології та медицини. – 2006. – №4. – С. 96-99.

5. Семененко Ю.І. Дослідження залежності дії різних факторів під час електроміографічного дослідження на якість отримання результатів / Ю.І.Семененко // Український стоматологічний альманах. – 2010. – №4. – С. 63.
6. Шутов К.А., Миофункциональные показатели при подготовке к ортопедическому лечению / К.А.Шутов, Г.Г.Иванова // Российский стоматологический журнал. – 2006. – №2. – С. 21-23.
7. Шуклін В.А. Електроміографія жувальних м'язів як спосіб діагностики порушень функції жування / В.А.Шуклін, О.В.Павленко, Р.О.Данилко // Современная стоматология. – 2010. – №2. – С. 141-143.
8. Гипертонус жевательных мышц и его коррекция БТА при эстетических проблемах нижней половины лица / М.И.Сойхер, О.Р.Орлова, Л.Р.Мингазова, М.Г.Сойхер // Вестник эстетической медицины. – 2011. – Т.10. – №1. – С. 58-64.
9. Malkin J. Medical and dental space planning. – third edition / J.Malkin. – New-York. – John Wiley and sons,inc, 2002. – P. 55, 231-232.
10. Пат. 63612 Україна, МПК (2011.01) А61С 19/00. Спосіб виготовлення шаблонів міжелектродної відстані для проведення електронейроміографічних досліджень / Костишин А.Б., заявник та власник патента Костишин А.Б., Рожко М.М., Пелехан Л.І. – № у 2011 04035; заявл. 04.04.2011; опубл. 10.10.2011, Бюл. №19 2011 р.
11. Пат. 67169 Україна, МПК (2012.01) А61М 5/00. Спосіб нанесення провідникового гелю на поверхневі електроди при проведенні електроміографічних досліджень / Костишин А.Б., заявник та власник патента Костишин А.Б., Рожко М.М., Пелехан Л.І. – № у 2011 7111; заявл. 06.06.2011; опубл. 10.02.2012, Бюл. №3 2012 р.
12. Пат. 71869 Україна, МПК (2012.01) А61В 5/0488 (2006.01) А61N 1/00 Спосіб фіксації поверхневих на шкірних електродів на musculus masseter для проведення поверхневої електроміографії / Костишин А.Б., заявник та власник патента Костишин А.Б., Рожко М.М., Пелехан Л.І. – № у 2012 01446; заявл. 13.02.2012; опубл. 25.07.2012, Бюл. №14 2012 р.

**PROTOCOL OF THE EMG-EXAMINATION  
OF THE M.MASSETER AND THE M.TEMPORALIS  
IN BITE HEIGHT REDUCED PATIENTS  
BY ELECTRONEUROMYOGRAPH “NEURO-EMG-MICRO”**

**A. B. Kostyshyn, M. M. Rozhko, L. I. Pelehan**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University;  
department of stomatology of postgraduate education faculty of internal  
medicine №2; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

*It was proposed the version of protocol of the EMG-examination of the m.masseter and the m.temporalis, consider for particularity of clinic bite height reduced symptoms, peculiarity of electroneuromyograph “Neuro-EMG-Micro”, and patients psychological state of health.*

**Key words:** *surface electromyography, orthopaedic dentistry, EMG-test, EMG-examination.*

УДК 613.84

**ВПЛИВ КУРІННЯ НА ОРГАНИ ДИХАННЯ****М. М. Островський, О. І. Варунків***Івано-Франківський національний медичний університет;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2*

*В наш час в Україні нараховується майже 9 мільйонів активних курців, які складають третину всього працездатного населення країни. Істотно покращити здоров'я цієї величезної кількості людей можливо без залучення значних матеріальних витрат, впливаючи лише на один фактор – куріння.*

*Незважаючи на значну роль спеціалізованих установ, досвід країн, які успішно проводять боротьбу з курінням, доводить, що основний внесок у відмову від куріння вносять медичні працівники первинних структур охорони здоров'я. Установи первинної медико-санітарної допомоги – оптимальне місце для виявлення активних курців. Поради медиків, які мають авторитет, виконуються, а їх інформованість стосовно здоров'я пацієнта і членів його сім'ї дозволяє персонізувати рекомендації по відмові від куріння та сформування мотивації відмови від куріння.*

**Ключові слова:** *тютюнопаління, серцево-судинні захворювання, онкологічні захворювання, нікотинзамінна терапія, профілактика.*

В даний час від хвороб, викликаних тютюнопалінням, у світі щорічно помирають близько 5 млн. людей. Це більше, ніж від СНІДу, наркотиків, алкоголю, вбивств, самогубств та катастроф разом узятих. Ось чому куріння тютюну є багатогранною проблемою, яка має не лише медичний, але й соціальний, психологічний та економічний аспекти (Фещенко Ю.І., 2011).

Україну відносять до країн з високою розповсюдженістю куріння. Обсяг українського тютюнового ринку оцінюється у 80 млрд. штук сигарет на рік. За споживанням тютюну в абсолютних цифрах Україні належить 17-е місце в світі. Якщо в усьому світі на кожну людину припадає в середньому 870 випалюваних за рік сигарет, то в Україні – 1500-1800 або біля 4,5 сигарети в день, тобто приблизно в 2 рази більше, ніж в середньому на земній кулі.

В наш час в Україні нараховується майже 9 мільйонів активних курців, які складають третину всього працездатного населення країни. Істотно покращити здоров'я цієї величезної кількості людей можливо без залучення значних матеріальних витрат, впливаючи лише на один фактор – куріння. На даний момент курять 51% чоловіків працездатного віку в міській і 60% – в сільській місцевості. За 20-річний період поши-



реність куріння серед жінок мешканок міст працездатного віку зросла від 5 до 20%. За оцінками експертів ВООЗ, в Україні від хвороб, пов'язаних з курінням, щорічно гине майже 100 000 осіб, що становить 13% від усіх смертей. І при цьому, за даними опитування, яке проводить Держкомстат, рівень тютюнокуріння серед осіб 12 років і старше виріс з 22,9% в 2002 році до 25,4% в 2006 році. Загальна кількість курців досягає майже 10 мільйонів осіб. Невипадково цю ситуацію оцінюють як тютюнову епідемію.

Тютюновий дим – це коктейль з 4000 хімічних компонентів, котрий включає в себе кілька десятків токсичних, мутагенних і канцерогенних для людини з'єднань, що мають різну тропність до різних органів і тканин і викликають найрізноманітніші наслідки, які можна поділити на наступні групи:

- нікотин;
- смоли;
- монооксид вуглецю;
- подразнюючі засоби.

Це й пояснює універсальність тютюнової інтоксикації і той факт, що вона пов'язана з розвитком більш ніж 40 різних захворювань і розладів у людини. Крім того доведено зв'язок куріння з розвитком 12 форм ракових захворювань.

Смертність від серцево-судинних захворювань серед курців в 2 рази вища, ніж серед тих, хто не курить. Куріння на 30-40% обумовлює смертність від ішемічної хвороби серця. Нефатальний інфаркт міокарда у чоловіків, що курять, в 30-49 років виникає в 5 разів, в 50-59 років – в 3 рази, а в 60-79 років – в 2 рази частіше, ніж у некурців. У жінок, що мають цю шкідливу звичку і застосовують оральні контрацептивні засоби, ризик розвитку мозкового інсульту, в 20 разів вищий, ніж у жінок, що не курять.

Куріння спричиняє 30% всіх випадків смерті від онкологічних захворювань і 90% всіх випадків захворювання раком легень. Зростання поширеності куріння серед жінок призвело до того, що в деяких країнах рак легень, як провідна причина смерті від онкологічних захворювань у жінок, випередив рак молочної залози. Тютюнопаління також істотно збільшує ризик розвитку інших форм рака: ротової порожнини, глотки, гортані, стравоходу, підшлункової залози, нирок, сечового міхура, шийки матки.

У курців уповільнена евакуація хімусу, пригнічена моторика шлунку, що сприяє утворенню виразки у здорових і поганому загоєнню виразкового дефекту. У курців ризик розвитку гострого нелімфоцитарного лейкозу в 3 рази вище, ніж у тих, хто не курить.

Куріння негативно впливає на ендокринну систему, особливо жіночу. У жінок, які курять, частіше виникають аменорея, кровотечі, зниження естрогенів у крові, рання менопауза. У 15-30% жінок, які курять,

діагностується дифузно-токсичний зоб. Куріння жінок під час вагітності спричиняє не тільки збільшення частоти ускладнень вагітності і випадків внутріутробної смерті плода, зростання ризику викиднів і зниження маси тіла новонароджених, але й позначається на здоров'ї дитини протягом перших 7-9 років життя відставанням психічного і фізичного розвитку.

В таблиці 1 наведені дані про зв'язок куріння з ризиком розвитку найпоширеніших захворювань.

Куріння сигарети здійснює на організм людини гостру дію і віддалені наслідки.

Гостра дія проявляється прямою нікотиніндукованою вазоконстрикцією та збільшенням рівня адреналіну в крові і полягає у збільшенні частоти серцевих скорочень на 30%, артеріального тиску – на 5-10 мм рт.ст., уповільнення периферійного кровообігу, яке спричинює зниження температури верхніх і нижніх кінцівок.

Таблиця 1. Куріння і ризик різних форм неракових захворювань

Захворювання	Відносний ризик
Хронічний бронхіт і емфізема	12,7 – 17,6
Хвороби периферійних судин	5,7 – 9,7
Аневризма аорти	4,1 – 8,2
Виразка шлунку	3,0 – 4,6
Туберкульоз легень	2,8
Атеросклероз	1,8 – 3,0
Легеневе серце	2,1
Гіпертонія	1,4 – 2,6
дегенерація міокарду	2,0
Пневмонія	1,9
Ішемічна хвороба серця	1,6 – 2,0
Хвороба судин мозку	1,5 – 2,2
Астма	1,4 – 2,2
Інші респіраторні захворювання	1,6

Віддалені медичні наслідки пов'язані з смолами, які містять 43 канцерогени й коканцерогени і спричиняють злоякісні захворювання; окисом вуглецю та окисними газами, які сприяють розвиток серцево-судинних захворювань; подразнюючими засобами і ціанистим воднем, які обумовлюють виникнення бронхіту та емфіземи. Нікотин, як такий, не відіграє провідної ролі у розвитку захворювань, однак, з ним пов'язано виникнення залежності від нікотину, яка підтримує споживання тютюну і перешкоджає відмові від цієї звички.

У клініці легеневої патології великий інтерес представляє аналіз саме гострої дії тютюнового диму. При цьому у здорових людей дуже

виражений бронхоконстрикторний (бронхоспастичний) ефект, який посилюється у хворих на бронхіальну астму. Речовини, що викликають цей ефект, містяться або у фазі частинок диму (зокрема, нікотин), або в обох фазах, як твердої, так і газовій – акролеїн, альдегіди.

Механізм бронхоспазму до цих пір залишається неясним. Припускають, що має місце вивільнення гістаміну. Проте, як відомо, ні нікотин, ні акролеїн не здатний вивільняти гістамін. Найбільш імовірна гіпотеза, що пояснює це – вагусний рефлекс, зі стимуляцією рецепторів та іритацією їх в глотціатрахеобронхіальній ділянці.

Впливу куріння на органи дихання були присвячені експериментальні дослідження Ф.Г. Дубініна (1936), Г.Е. Георгадзе, М.М. Краснянської (1967), А.Н. Сизганова і співавт. (1971), О. Ауербач і співавт. (1967) та інших, в яких було показано, що тютюновий дим викликає запальні зміни всієї системи органів дихання.

У експериментальних тварин, експонованих до тютюнового диму, можна було констатувати припинення рухливої функції війок і значне зменшення руху вмісту бронхіального дерева на рівні слизової оболонки трахеї.

Експериментальні дослідження також показали, що вдихання тютюнового диму пошкоджує легеневий кліренс (очищення), циліарну функцію і активність альвеолярних макрофагів. У собак після інгаляції диму сигарети через трахеостому були виявлені емфізема і легеневий фіброз, що пояснюється інтенсивним впливом диму.

Встановлено, що у курців значно частіше, ніж у некурців, зустрічаються гострі захворювання верхніх дихальних шляхів, які, як правило, протікають більш тяжко і довго, з частими ускладненнями.

В даний час немає сумніву в тому, що куріння тютюну є однією з найбільш важливих причин хронічних неспецифічних захворювань легенів, серед яких можна виділити хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), хронічний бронхіт, емфізему легень, бронхіальну астму. У 82% випадків ХОЗЛ головним етіологічним чинником є куріння.

При вивченні реакції бронхолегеневої системи на вдихання подразнюючих речовин зазвичай звертають увагу на зміни альвеолярних просторів, складу структури альвеолярних перетинок або інтерстицію. Можуть спостерігатися зміни типів альвеолярних клітин, гіперплазія слизових залоз, гіперсекреція слизу, запалення, пошкодження мукоциліарної функції, імунологічні порушення, гіперактивність і гіпертрофія гладкої мускулатури, внутрішнє звуження – фіброз або деструкція дихальних шляхів.

В залежності від тривалості та інтенсивності куріння спостерігається метаплазія бронхіального епітелію з циліндричного в плоский. При цьому, як уже було сказано, пошкоджується мукоциліарний механізм: спостерігається як абсолютне зменшення числа війок, так і зни-

ження частоти їх “коливань” і неоднорідність їх моторики – приблизно на 1/3 менше, ніж у некурців.

Дані про патологічні зміни в гістологічній структурі бронхів під впливом куріння наводять D. Niewoehner і співавт. (1974) на підставі розтинів раптово померлих чоловіків, у тому числі тих, що палять. У легенях курців спостерігався респіраторний бронхіоліт, який був розцінений як попередник емфіземи легенів і як процес, що викликає функціональні зміни. Дж. Клейнерман, Д. Райс (1977) у загиблих раптово в різному віці курців виявили більш виражений хронічний бронхіоліт, емфізему і пігментацію легеневої паренхіми у порівнянні з некурцями.

На думку деяких вчених, під впливом куріння зміни дихальних шляхів носять прогресуючий характер, зокрема спостерігаються зміни механічних властивостей альвеолярних стінок, втрата еластичності, що ведуть до розвитку хронічного бронхіту та емфіземи.

Численними дослідженнями встановлено більш широке поширення (у 3-4 рази) органічних змін і симптомів порушень функцій органів дихання у підлітків-курців та дорослих. Ці закономірності характерні як для чоловіків, так і для жінок. Вірогідність захворіти чи померти істотно зростає зі збільшенням тривалості куріння. У той же час у чоловіків хронічний бронхіт спостерігається в 2 рази частіше, ніж у жінок. Особливо чітко ця різниця проявляється в старших вікових групах. Ймовірно, це пов'язано з тим, що у віці 50 років і старше чоловіки-курці становлять 70%, а жінки – 35%. Також було встановлено наявність зв'язку між курінням і іншими хворобами органів дихання (туберкульоз, грип). Ретроспективні і проспективні дослідження показали значне збільшення смертності від хронічних неспецифічних захворювань легень серед курців у порівнянні з некурцями. Як показують статистичні дані ВООЗ, збільшення смертності від неспецифічних захворювань легенів за останні десятиліття тісно пов'язане зі збільшенням числа курців.

Смертність курців унаслідок ХОЗЛ, згідно зі статистичними даними, в 15-20 разів вище в порівнянні з некурцями, причому у тих, що викурюють більше 25 цигарок в день смертність була в 30 разів вище, ніж у некурців. При цьому смертність знаходиться в прямій залежності від віку, інтенсивності та тривалості куріння і ступеня інгаляції тютюнового диму. Слід зазначити, що через 5 років після припинення куріння показники смертності у колишніх курців і некурців стають приблизно однаковими.

У 1972 р. О. Ауербах і співавт. вивчали співвідношення між віком, курінням і емфізематозними змінами в легенях за даними розтинів 1443 чоловіків і 388 жінок. У найменшій мірі емфізема була виражена у некурців, більш значно у тих, що курили люльку, і максимально – у тих, що систематично курили сигарети. Між кількістю викурених в день сигарет і ступенем тяжкості емфіземи існував тісний кореляційний зв'язок.

У подальшому гістологічному дослідженні О. Ауербах і співавт. (1974) показали, що розриви альвеолярних перегородок спостерігалися значно більшою мірою у курців і збільшувалися з підвищенням інтенсивності куріння.

У молодих курців М. Косіо і співавт. (1971), Н. Пламенс і співавт. (1978) виявили плоскоклітинну метаплазію в епітелії дихальних шляхів, хронічні запальні інфільтрати і невеликі збільшення сполучної тканини в стінках дихальних шляхів. У старших вікових групах, крім того, була виявлена і атипова плоскоклітинна метаплазія. Це не дивно, оскільки тютюновий дим містить речовини, котрі ушкоджують клітинні мембрани, що підтвердили експерименти з культурою легеневиx фібробластів людини. Разом з тим після припинення куріння спостерігається швидке відновлення проникності епітелію дихальних шляхів. При вдиханні тютюнового диму спостерігається зменшення синтезу поверхнево-активних фосфоліпідів, необхідних для синтезу сурфактантного фактора.

Крім морфологічних змін, у курців виявлені різноманітні порушення функціональної діяльності бронхолегеневої системи, в першу чергу зниження вентиляції легень і, таким чином, постачання організму киснем.

Відповідно до сучасної теорії розвитку емфіземи, поліморфно-ядерні клітини легень, що ушкоджуються тютюновим димом, вивільняють протеолітичні ферменти, які викликають деградацію компонентів альвеолярної тканини. Ця точка зору підтверджується тим, що введення еластолітичних ферментів у легені, включаючи нейтрофільну еластазу людини, викликає емфізему в експерименті над тваринами. При експозиції полінуклеарних клітин периферійної крові до конденсату тютюнового диму в пробірці відбувається значне вивільнення еластази і втрата життєздатності клітин.

Деструктивні зміни в легенях при емфізематозній формі хронічних неспецифічних захворювань легень розвиваються внаслідок надлишкового вивільнення або порушення гальмування легеневиx протеаз. Тютюновий дим збільшує швидкість синтезу і вивільнення еластази *in vitro* альвеолярними макрофагами людини та інгібує активність антипротеаз. Експерименти, проведені як *in vitro*, так і в *in vivo*, вказують на те, що збільшення кількості еластази в альвеолярної тканини або повітряних просторах сприяє зниженню можливої продукції, функціональної здатності первинного інгібітора еластази альфа-1-антитрипсину.

Тютюновий дим пошкоджує різні функції альвеолярних макрофагів людини. При цьому його вдихання викликає зміни в компонентах імунної системи у тварин і людини. Тютюновий дим пригнічує утворення імуноглобулінів В-лімфоцитами.

Є ще одна важлива обставина, що сприяє розвитку емфіземи. Справа в тому, що в тютюновому димі містяться в порівняно високій кількості оксид азоту. Вплив  $\text{NO}_2$  і  $\text{NO}$  на собак протягом тривалого ча-

су призводило до змін в легенях, характерних для емфіземи. При дії  $\text{NO}_2$  і  $\text{NO}$  ураження найбільшою мірою локалізується в термінальних бронхіолах, що інфільтровані запальними клітинами, переважно макрофагами з іншими мононуклеарними клітинами та іноді гранулоцитами. Спостерігалися надриви і потовщення еластичних волокон в альвеолярних стінках. Ці зміни аналогічні таким, що викликається тютюновим димом, і змушують припускати, що оксиди азоту можуть бути речовинами, що викликають ранній початок уражень при емфіземі легень у людини.

Бронхіальна астма у курців може розвинути в результаті підвищеної чутливості до тютюнового диму і насамперед у результаті дії компонентів тютюнового диму. Напади утрудненого дихання, спазм і задишка можуть з'являтися і у пасивних курців, які тривалий час перебувають у накурених приміщеннях. При цьому особливо чутливими є діти. Як вважають, дуже важливим є фактор індивідуальної чутливості. Якщо курець затримує дим в роті перед інгаляцією в легені, то реакція легень на тютюновий дим менш інтенсивна, зокрема, щодо бронхоспазму. Це не залежить від вмісту смоли і підкреслює значення параметрів куріння сигарет, у тому числі кількісних. Крім того, серед курців і членів їх сімей значно частіше, ніж серед тих, хто не курить, відзначається високий рівень імуноглобуліну E, що свідчить про високу гіперчутливість цих індивідів. Діти курців мають значно гірші імунологічні показники і тому вони більш схильні до частих вірусних та бактеріальних інфекцій.

Кумулятивним впливом хронічної тютюнової інтоксикації є зменшення очікуваної тривалості життя: 35-річна жінка, що палить, проживе на 5 років, а 35-річний чоловік, що палить, – на 7 років менше, ніж їх однолітки, які не палять!

Припинення куріння – тривалий і складний процес. Підхід до кожного пацієнта повинен бути індивідуальним і залежати від того, на якій стадії відмови перебуває курець. Готовність пацієнта може і повинна формуватись поступово, послідовно і не в категоричній формі. У випадку неготовності пацієнта до відмови від куріння необхідно періодично (не менше 1 разу на рік) повертатись до обговорення цього питання.

Змінити поведінку громадян на кращу за допомогою одних лише директив неможливо. Потрібна копітка, цілеспрямована, довготривала повсякденна робота щодо формування у громадян, особливо у дітей та підлітків, почуття несхильності до куріння та переваг здорового способу життя. Конвенцію боротьби проти тютюну з 1999 по 2003 рік обговорювали та одностайно прийняли представники 192 країн світу. 27 лютого 2005 року Конвенція офіційно набула статусу обов'язкової для виконання. Мета цієї Конвенції та її протоколів полягає в захисті нинішнього та майбутніх поколінь від руйнівних наслідків для здоров'я людей, а також соціальних, екологічних і економічних наслідків споживання тю-

тютюну і впливу тютюнового диму за допомогою забезпечення відповідних меж для заходів боротьби проти тютюну, що підлягають виконанню на національному, регіональному та міжнародному рівнях, з тим щоб постійно та істотно скорочувати поширеність вживання тютюну й впливу тютюнового диму.

Численні приклади своєчасно вжитих заходів з метою зниження рівня куріння в інших країнах (Польща, Канада, США та ін.) показали ефективні шляхи вирішення проблеми. Виявилася доцільною реалізація економічних, правових, адміністративних та медичних заходів щодо зниження попиту на тютюнові вироби, створення умов, при яких все більше курців відмовляються від куріння, впровадження системи морального та економічного заохочення тих, хто не курить, медичної допомоги у відмові від куріння.

Тютюнокуріння для переважної більшості курців є не просто звичкою, а певним видом захворювання, яке потребує кваліфікованої медичної допомоги, яку в тому чи іншому вигляді може та повинен надавати лікар будь-якої спеціальності. Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) виділяє куріння тютюну в окрему нозологічну одиницю (F17). Захворювання може бути представлене гострою інтоксикацією (F17.1), синдромом залежності (F17.2), абстиненцією (F17.3).

Очевидно, що всі курці, а також багато з тих, хто кинув цю шкідливу звичку, потрапляють під одну з цих рубрик, тому куріння завжди є хворобою. Специфіка куріння як хвороби полягає в тривалому малосимптомному перебігу та відсутності на початкових етапах вираженого негативного впливу на здоров'я. Нікотинова залежність повинна розглядатись як патологічний стан, що потребує діагностики і відповідного лікування.

В іонізованому стані нікотин подібний до нейромедіатора ацетилхоліна і має здатність безпосередньо взаємодіяти з ацетилхолінергічними рецепторами. Тривале куріння спричиняє значні розлади діяльності холінергічної системи. Відмова від куріння призводить до кількісного дисбалансу між медіатором і рецепторами. Починається процес ренейроадаптації, для якого характерна надмірна кількість рецепторів і гіперхолінергічна активність. Біологічний процес ренейроадаптації клінічно проявляється синдромом відміни. Медичні працівники зобов'язані знати його ознаки і частоту їх виникнення:

- неспокій – 87%;
- розлади сну – 84%;
- роздратованість – 80%;
- депресія – 78%;
- нетерпимість – 76%;
- труднощі концентрації – 73%;
- непосидючість – 71 %;

- голод – 53%;
- шлунково-кишкові проблеми – 33%;
- головний біль – 24%;

Для розробки індивідуальної програми відмови від куріння і подання медикаментозної допомоги курцю важливого значення набуває визначення ступеня ніотинової залежності. В наш час існують різні методи її діагностики: визначення тіоціонату в крові, рівня СО у видихуваному повітрі, концентрації нікотину, котініну або їх метаболітів в крові, сечі або слині. Найчастіше використовують тест Фагерстрем (табл.2).

Таблиця 2. ТЕСТ ФАГЕРСТРЕМА

1. Через який проміжок часу після пробудження Ви запалюєте сигарету?	
протягом 5 хвилин	3 бали
від 6 до 30 хвилин	2 бали
від 31 до 60 хвилин	1 бал
більш ніж через 60 хвилин	0 балів
2. Чи важко Вам утриматись від куріння у заборонених місцях	
Так	1 бал
Ні	0 балів
3. Від якої сигарети найважче утриматись?	
Ранішньої	1 бал
Наступної	0 балів
4. Скільки сигарет щодня Ви випалюєте?	
понад 30	3 бали
від 21 до 30	2 бали
від 11 до 20	1 бал
10 або менше	0 балів
5. Коли найбільше палите?	
Вранці	1 бал
Протягом дня	0 балів
6. Чи палите Ви під час захворювання, коли повинні дотримуватись ліжкового режиму?	
Так	1 бал
Ні	0 балів

Ступінь залежності оцінюється в балах від 0 до 10:

- 0-3 бали – низький рівень залежності. При відмові від куріння основну увагу треба зосередити на психологічних факторах. Препарати заміщення нікотину варто використовувати тільки при явному бажанні курця робити це.



• 4-5 балів – середній рівень залежності. Рекомендується застосування медикаментозної терапії. Використання препаратів заміщення нікотину дуже бажано, хоча при небажанні курця їх використовувати консультанту не слід наполягати на їх застосуванні.

• 6-10 балів – високий рівень залежності. Різка відмова від куріння може викликати досить неприємні відчуття в організмі. Справитися з цими відчуттями допоможуть препарати заміщення нікотину, хоча не варто покладатися виключно на їх дію.

Нікотинзамінна терапія призначається для полегшення синдрому відміни з курсом на 1-4 місяці та постійним зниження дози нікотину впродовж лікування з метою повної відмови від куріння або для зменшення кількості випалюваних сигарет. Існує п'ять основних форм нікотинзамінної терапії: жувальні гумки (2 і 4 мг нікотину), нашкірні пластири (від 5 до 22 мг нікотину); інгалятори (1 картридж вміщує 10 мг нікотину); сублінгвальні таблетки (2 і 4 мг нікотину) та назальні спреї.

Для припинення куріння існує велика кількість соціальних програм та кампаній. Проте всі вони поділені на декілька груп:

- кампанія з метою не дозволити підліткам почати палити;
- кампанія, що пропагує зниження вживання тютюну;
- кампанія зі зниження пасивного куріння;

При створенні програм проти куріння необхідно зважати на цільову аудиторію, оскільки при формуванні мотивації відмови від куріння чи запобіганню початку куріння необхідно враховувати вік і причини куріння окремих індивідів (табл. 3).

Незважаючи на значну роль спеціалізованих установ, досвід країн, які успішно проводять боротьбу з курінням, доводить, що основний внесок у відмову від куріння вносять медичні працівники первинних структур охорони здоров'я. Установи первинної медико-санітарної допомоги – оптимальне місце для виявлення активних курців. Поради медиків, які мають авторитет, виконуються, а їх інформованість стосовно здоров'я пацієнта і/або членів його сім'ї дозволяє персоніфікувати рекомендації по відмові від куріння та сформування мотивації відмови від куріння.

В рекомендаціях ВООЗ підкреслюється, що кожний медичний працівник несе відповідальність у боротьбі з епідемією куріння; припинення куріння – не тільки питання профілактики, його необхідно розглядати як одне із призначень пацієнту при лікуванні будь-яких захворювань та реабілітації; медичні працівники повинні бути прикладом для пацієнтів у відмові від куріння.

Особливу увагу в припиненні куріння необхідно приділяти, підліткам, вагітним жінкам і жінкам, що мають наміри завагітніти, особам, в сім'ях яких є новонароджені і маленькі діти, особам з артеріальною гіпертензією, гіперхолестеринемією, серцево-судинними захворюваннями, хворобами периферичних артерій, органів дихання і т.д.

Таблиця 3. Основні причини куріння і мотивація відмови в залежності від віку пацієнта

<b>Вік, роки</b>	<b>Причини куріння</b>	<b>Мотивація відмови</b>
13-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• виглядати дорослим;</li> <li>• вплив однолітків, що палять;</li> <li>• оточення, реклама;</li> <li>• куріння членів сім'ї.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• звернути увагу на безпосередні негативні ефекти: дорого, знижує показники в спорті і фізичній культурі, неприємний запах із рота;</li> <li>• показати зв'язок між курінням і гострими захворюваннями (алергія, синусит, бронхіт)</li> </ul>
20-39	<ul style="list-style-type: none"> <li>• поліпшення ситуації спілкування;</li> <li>• стереотип поведінки;</li> <li>• антистресовий ефект куріння;</li> <li>• незалежність, мода, привабливість;</li> <li>• фізична залежність;</li> <li>• оточення, реклама.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• звернути увагу на психологічні аспекти, допомогти вибрати здорову альтернативу;</li> <li>• пояснити зв'язок між курінням і гострими захворюваннями;</li> <li>• вказати на імовірність розвитку хронічних хвороб;</li> <li>• інформувати про лікування нікотинової залежності.</li> </ul>
40-59	<ul style="list-style-type: none"> <li>• попередні причини +</li> <li>• збільшення фізичної залежності;</li> <li>• розчарування від попередніх спроб відмови від куріння.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• попередні мотивації +</li> <li>• вказати на існуючі ефективні медикаментозні засоби лікування тютюнозалежності;</li> <li>• запевнити пацієнта в тому, що він здатний відмовитись від куріння.</li> </ul>
60 років і більше або особи з ознаками захворювань	<ul style="list-style-type: none"> <li>• попередні причини +</li> <li>• відчуття, що шкода здоров'ю вже нанесена і вона непоправна.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• попередні мотивації +</li> <li>• вказати на безпосередні позитивні наслідки відмови (зменшення кашлю, застуд, поліпшення смаку, збереження коштів);</li> <li>• зменшення подальшої школи для здоров'я</li> </ul>

Замість того, щоб радити батькам вести марні розмови про потенційні ризики куріння для підлітків, роботу з батьками варто зосередити у двох напрямках:

1. Допомога батькам, що курять, у припиненні цієї згубної звички, при цьому треба ширше використовувати самих підлітків; багато хто з них готовий допомогти своїм батькам відмовитися від куріння, і це буде сприяти їхній відповідальності і відмові від куріння в майбутньому краще, ніж будь-які розмови про те, що підлітки не повинні курити.

2. Захист дітей від примусового пасивного вдихання тютюнового диму.

Слід ще раз підкреслити, що організація і здійснення медичної допомоги у відмові від тютюнопаління є надзвичайно перспективними, але практично нереалізованим у нашій країні напрямком профілактики і лікування захворювань. Тому надання того чи іншого обсягу допомоги пацієнтам у відмові від тютюнопаління – це професійний обов'язок і борг лікаря будь-якої спеціальності, незалежно від умов і можливостей у його робочому режимі. Досвід багатьох країн, які досягли значних успіхів у зниженні захворюваності і смертності від хронічних неінфекційних захворювань, довів, що саме зменшення поширеності куріння та активна пропаганда припинення куріння, як на державному рівні, так і індивідуально позитивно впливає на показники здоров'я. Тут доречно процитувати положення, наведене в Американському протираковому товаристві, яке стверджує: “За кілька годин роботи зі зниження поширення куріння онколог може врятувати більше людських життів, ніж за багато років, займаючись лікуванням хворих на рак легень”.

## INFLUENCE OF SMOKING ON THE ORGANS OF BREATHING

**M. M. Ostrovskiy, O. I. Varunkiv**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University;  
76000, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

*In our time 9 million active smokers which make third of all capable of working population of country are counted in Ukraine almost. Substantially improving the health of this enormous amount of people is possible without bringing in of considerable material charges, affecting one factor - smoking only.*

*Without regard to the considerable role of the specialized establishments, experience of countries which successfully conduct the fight against smoking leads to that basic payment in the waiver of smoking is brought in by the medical workers of the first structures of health protection. Establishments of the first medico-sanitary help are an optimum place for the exposure of active smokers. Advices of physicians which have authority are executed, and their being informed in relation to the health of patient and his family members allows to personification recommendations on the waiver of smoking and formation of motivation of waiver of smoking.*

**Key words:** *smoking, heart-vessels diseases, oncology diseases, nicotine therapy, prophylaxis.*

## УРАЖЕННЯ СЛУХОВОГО АНАЛІЗАТОРА ПРИ РІЗНИХ СТАДІЯХ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Н. В. Александрук**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2*

*Було обстежено 40 осіб віком від 20 до 70 років із різними стадіями хронічної ниркової недостатності. У 20 обстежених відмічено порушення функції слуху. Вивчення типу порушення слуху показало наявність нейросенсорного компонента приглухуватості у даних пацієнтів. На початку розвитку ХНН втрата слуху спостерігалася у 45% випадків, а з прогресуванням інтоксикаційного синдрому – у 77,7% випадків.*

**Ключові слова:** *слуховий аналізатор, хронічна ниркова недостатність.*

За останні десятиліття в більшості країн світу спостерігається збільшення кількості глухих та приглухуватих. За даними літератури, порушення слуху спостерігається у 10% населення земної кулі, причому 80% з них складає нейросенсорна приглухуватість. Етіологічні фактори і патогенетичні механізми нейросенсорної приглухуватості надзвичайно різноманітні. [1, 2, 6, 11]

За даними літератури, хронічна ниркова недостатність відноситься до групи найпоширеніших захворювань. На ранніх стадіях якої розвивається інтоксикаційний синдром, що в подальшому переходить в нефрогенну остеодистрофію. Тому можна припустити розвиток сенсоневральної приглухуватості в даного контингенту людей. [6, 7, 8]

Існує багато різних моментів даної проблеми, які не вирішені. Не достатньо охарактеризовані проблеми слуху в залежності від тяжкості ниркової недостатності. Не висвітлене питання про ефективність лікування даної проблеми на ранніх стадіях цього захворювання. Тому клінічне дослідження стану слухового аналізатора при різних стадіях хронічної ниркової недостатності має як практичне, так і теоретичне значення. [3, 12, 11]

При розвитку ниркової недостатності виникають порушення в функції видільної системи, що, в свою чергу, призводить до органічних змін в нирках. Зниження маси діючих нефронів та накопичення потенційних уремичних токсинів запускають «порочне коло» уремії. При цьому виникають мікроангіопатії в усіх органах (окулярний гемоліз, гіпертензія), порушення білкового обміну, затримка рідини в організмі,

азотемія, ацидоз. Під час такого процесу спостерігається інтоксикація всього організму, в тому числі і слухового аналізатора [5, 7, 8, 9, 13].

Виникаючі при хронічній нирковій недостатності судинні, електролітні, осмотичні, метаболічні, імунні розлади, затримка в організмі уремічних токсинів, підвищення внутрічерепного та артеріального тисків призводять на початку до розвитку гемодинамічних розладів в структурі внутрішнього вуха. Основне порушення в слуховій системі починається в завитку, де спостерігається порушення мікроциркуляції і проникності мембранних утворень завитки. Це призводить до розвитку порушень транскапілярного обміну з наступною гіпоксичною і метаболічною недостатністю всіх функціональних систем, що і проявляється зниженням біопотенціалів завитка. В подальшому на їх фоні виникають дистрофічні зміни в функціонально важливих структурах вуха: волоскових клітинах спірального органу та спіральному ганглії. Дистрофічні зміни в судинній смужці підсилюють ураження волоскових клітин. Все це веде до розвитку приглухуватості [3, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13].

Мета нашого дослідження – вивчити стан слухової функції у пацієнтів в залежності від тяжкості ниркової недостатності.

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

Для досягнення даної мети обстежено 40 осіб віком від 20 до 70 років із різними стадіями хронічної ниркової недостатності. Дані пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні у нефрологічному відділенні МКЛ м. Івано-Франківська.

Контрольну групу складала 10 практично здорових людей без порушення слуху та змін з боку ендокринної і сечостатевої систем.

Критеріями виключення із дослідження були пацієнти, у яких могло бути порушення слуху внаслідок перенесення запальних захворювань середнього вуха, нейроінфекції, черепно-мозкових травм, тяжких інфекційних захворювань, а також мали контакт з шумом і радіацією, або приймали ототоксичні препарати.

У всіх хворих проводилося біохімічне дослідження крові, а саме визначення вмісту креатиніну та сечовини, загальний білок [4].

В досліджених відмічалися високі показники креатиніну та сечовини в крові, зниження загального білка в крові. Наростання даних показників відбувалося в залежності від стадій хронічної ниркової недостатності. Дані показники свідчили про вираженість інтоксикаційного синдрому.

В даних хворих проводили дослідження слухової функції за допомогою: скарг пацієнтів, зібраного анамнезу захворювання, об'єктивного обстеження (отоскопія, дослідження слухового паспорта).

Крім цього, пацієнтам проводилися додаткові методи дослідження: аудіометрія та імпедансометрія.

Аудіометричне дослідження виконувалось у звукоізольованій камері, де рівень шумового фону не перевищував 30 дБ, за допомогою

клінічного аудіометра interacoustic 229E (Данія), який забезпечує визначення слуху на тони в звичайному діапазоні частот (0,125 – 8 кГц) по кістковій та повітряній провідності.

Імпедансометрія проводилася акустичним імпедансометром ZEO ZEO 2020 interacoustic (Данія). За допомогою якого визначаємо тип тимпанограми за Jerger, пороги акустичного рефлексу.

### **Результати дослідження**

У всіх пацієнтів, що приймали участь в дослідженні, спостерігався інтоксикаційний синдром. Це доказано лабораторними методами дослідження, але спостерігався різний ступінь його проявів. Нами було розділено пацієнтів із нирковою недостатністю на стадії для кращого вивчення стану слухового аналізатора.

Під нашим спостереженням знаходилося 40 хворих із різними стадіями хронічної ниркової недостатності. З початковою стадією ХНН знаходилося 11 осіб, із компенсованою – 10 осіб, субкомпенсованою – 10 осіб, декомпенсованою – 9 осіб.

У пацієнтів із латентною стадією хронічної ниркової недостатності (11 осіб) жінок спостерігалось дещо більше ніж чоловіків (7 жінок та 4 чол.). Спостерігалися хворі у віці від 31 до 70 років (31 рік – 2 чоловік, 48-59 років – 4 чоловіки, старше 60 років – 5 чоловік).

При об'єктивному дослідженні в усіх хворих: зовнішні слухові ходи, барабанна перетинка та розпізнавальні контури без видимих патологічних змін. Тобто, в дослідженні приймали участь ті пацієнти, в яких виключена видима патологія зовнішнього та середнього вуха.

Латентна стадія хронічної ниркової недостатності розвивалася переважно на фоні хронічного гломерулонефриту та сечокам'яної хвороби і характеризувалася повною відсутністю клінічних проявів захворювання та скарг хворих.

Скарги на різні порушення слуху, в даній групі, пацієнти подавали рідко. Тільки при цілеспрямованому виявленні скарг у 6 (54,5%) пацієнтів спостерігалися шум у вухах, у 3 – (27,3%) вдалося виявити порушення гостроти слуху.

В результаті дослідження слуху живою мовою виявлено, що шепітну мову до 5 метрів розрізняють 3 (27,3%) обстежених, у інших пацієнтів даної групи порушень слуху не спостерігалось.

При проведенні тональної порогової аудіометрії у 5 (45,5%) обстежених мало місце підвищення порогу слуху по повітряній та кістковій провідності із врахуванням вікових змін слухової функції. Втрата слуху була двосторонньою, симетричною, однаковою по кістковій та повітряній провідності і не перевищувала на окремих частотах 25 дБ. Аудіометричні криві мали, як правило, низхідний характер, починаючи з частоти 1000 Гц. Втрата слуху на частотах 125, 250 та 500 Гц не виявлялася.

Підвищення порогу слуху на частоті 1000 Гц. спостерігалось у 5 (45,5%) пацієнтів, в середньому до 5 дБ. (що відповідає віковій нормі).

На частоті 2000 Гц. втрата слуху встановлена у 6 (54,5%) пацієнтів та складала в середньому до 10 дБ.

Підвищення порогу слуху на частоті 4000 Гц. спостерігалось у 4 (36,4%) пацієнтів в середньому до 15 дБ, та у двох обстежених – до 10 дБ.

З подібною частотою виявлена втрата слуху й на частоті 8000 Гц., в середньому на 21,2 дБ. у 7 (63,6%) обстежених пацієнтів.

Вказані в тексті закономірності знайшли відображення і на аудіометричній кривій, побудованій на основі середніх даних аудіограм.

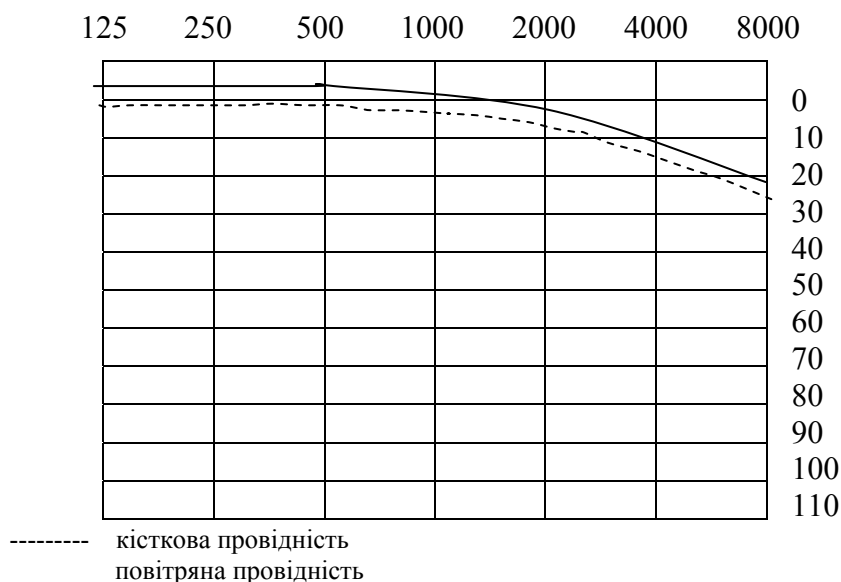


Рис. 1. Аудіометрична крива у пацієнтів із латентною стадією ХНН

Результати порогової тональної аудіометрії свідчать про те, що в даній групі спостерігається незначне порушення в слуховій системі, переважно на високих частотах. Однакове підвищення порогу слуху по повітряній та кістковій провідності при дослідженні методом порогової тональної аудіометрії дозволило припустити, що у хворих із латентною стадією ХНН має місце незначна нейросенсорна приглухуватість, що відповідає віковим змінам.

За даними акустичної імпедансометрії переважно зустрічається тимпанограма типу А за Jerger. Пороги акустичного рефлексу спостерігалися переважно в межах норми.

Компенсаторна стадія характеризувалася подальшими морфологічними та функціональними змінами в нирках. Основними скаргами пацієнтів є: наявність слабо виражених диспепсичних проявів, зміни кольору шкірних покривів, сухість в роті, підвищену втому.

Спостерігалось зниження клубочкової фільтрації по ендogenousму креатиніну до 30-40 мл/хв., зниження осмолярності сечі. У всіх пацієнтів спостерігалась поліурія та полідипсія. Азотемії у хворих даної групи не спостерігалось.

Під нашим спостереженням перебувало 10 осіб із компенсованою формою ХНН. Із яких 4 осіб чоловічої статі та 6 – жіночої. Обстежені знаходилися у віці від 31 до 78 років (від 31 до 40 років – 1 людина, від 50 до 60 років – 3 та старші 60 років – 6).

Скарги на порушення слухової функції у хворих із компенсованою формою ХНН наступні: наявність непостійного шуму – у 5 (50%) пацієнтів, зниження гостроти слуху – у 4 (40%) осіб.

При дослідженні слуху живою мовою тільки у 4 (40%) осіб спостерігалось знижене сприйняття шепітної мови менше 5 м. Наявність втрати слуху при проведенні тональної порогової аудіометрії в звичайному діапазоні частот (125-8000 Гц) зареєстровано у 5 (50%) пацієнтів. Порушення слуху було двохстороннім, симетричним.

Втрати слуху на частотах 125, 250 та 500 Гц. в жодного пацієнта не було виявлено. Підвищення порогу слуху на частоті 1000 Гц. мало місце у 4 (40%) осіб в середньому на 15 дБ.: до 10 дБ – у 1(10%) пацієнта, від 11 до 20 дБ – 3 (30%) пацієнтів.

На частоті 2000 Гц. підвищення порогу слуху по повітряній провідності, із урахуванням вікових змін, порушення слухової функції спостерігалось у 5 (50%) чоловік в середньому на 17,5 дБ.: до 10 дБ – у 1 особи (10%), від 10 до 20 дБ – у 4 осіб (40%).

На частоті 4000 Гц. підвищення порогів слуху спостерігалось у 5 (2%) осіб в середньому на 20 дБ.: до 15 дБ – у 2 (20%) осіб, від 15 до 20 дБ – у 2 (20%) осіб, вище 20 дБ – в одній особи (10%).

На частоті 8000 Гц. втрата слуху відмічалась також у 5 (50%) пацієнтів в середньому до 30 дБ.: до 20 дБ – у 2 (20%) осіб, від 20 до 30 дБ – у 1 (10%) пацієнта, вище 30 дБ – у 2 (20%) пацієнтів.

Вказані вище закономірності втрати слуху, виявлені за допомогою тональної порогової аудіометрії у хворих із компенсованою стадією хронічної ниркової недостатності, знайшли відображення в характері зведеної аудіометричної кривої (рис.2), яка побудована на основі середніх даних про втрату слуху на різних частотах.

Аналізуючи дані на рисунку, можна зробити висновок, що у пацієнтів із компенсованою стадією ХНН має місце порушення звукосприйняття з ураженням високочастотної зони звуків, саме тому аудіометрична крива має низхідний характер.

За даними акустичної імпедансометрії переважно зустрічається тимпанограма типу А за Jerger. Пороги акустичного рефлексу при іпсі- і контралатеральній стимуляції знаходилися в межах норми.

Аналізуючи дані, можна зробити висновок, що скарги на порушення слуху у хворих із компенсованою стадією ХНН практично відсу-



тні. Рідко виявляються порушення слухової функції при обстеженні органу слуху за допомогою шепітної та розмовної мов.

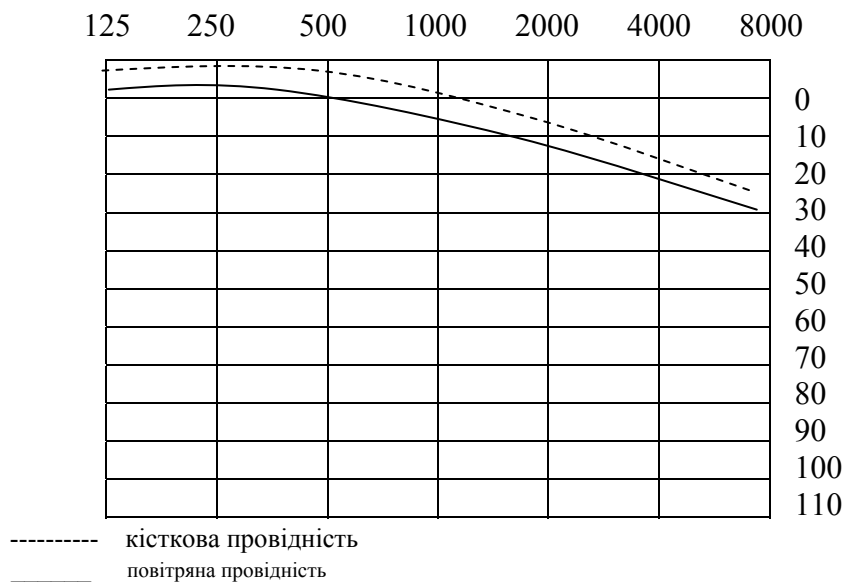


Рис.2. Зведена аудіограма пацієнтів із компенсованою стадією ХНН.

Значно частіше порушення в системі слухового аналізатора реєструвалося при використанні тональної порогової аудіометрії. Виявлення порушення слуху дещо виражене і носить сенсоневральний характер. Оскільки, при дослідженні слуху страждає сприйняття високих частот.

Нами обстежено 10 пацієнтів із субкомпенсованою стадією ХНН, серед яких осіб чоловічої статі було 6, а осіб жіночої – 4. У віці від 30 до 40 років – одна особа, від 41 до 60 років – 2 особи та старше 61 року – 7 осіб.

Прогресуючий патологічний процес в нирках чи в сечовидільних шляхах призводить до субкомпенсованої стадії ХНН. Стан цих хворих в порівнянні із компенсованою стадією значно погіршувався. У всіх обстежених спостерігалось зниження фільтраційної та концентраційної функції нирок. Азотемія була непостійною і не досягала високих цифр за вмістом залишкового азоту в крові.

Більшість хворих скаржилися на спрагу, сухість в роті, м'язеву слабкість, адинамію. При лабораторних дослідженнях виявлено підвищення вмісту азотистих шлаків в крові, метаболічний ацидоз. Кліренс ендogenous креатиніну знизився до 15-20 мл/хв. В даних пацієнтів спостерігалася гіпопротеїнемія, порушився жировий обмін в печінці. Дані ізотопної рентгенографії свідчать про різкі зміни в нирках.

Основними скаргами на порушення стану слухової функції у хворих із субкомпенсованою стадією захворювання були на зниження гостроти слуху в 6 (60%) осіб та шум в вухах – у 8 (80%) осіб.

В результаті дослідження слуху живою мовою було встановлено, що 3 (30%) пацієнти розрізняють шепітну мову з відстані 3-4 м, а 2 (20%) пацієнти – із 4-5 м.

При проведенні тональної порогової аудіометрії в звичайному діапазоні частот (від 125 до 8000 Гц.) підвищення порогів по кістковій та повітряній провідності зареєстровано в 7 (70%) чоловік. Виявлені порушення були двохсторонніми, симетричними, однакові при повітряній та кістковій провідності та відповідали віковим нормам.

Втрату слуху на частотах 125, 250 та 500 Гц в жодного пацієнта не виявлено. Підвищення порогу слуху на частоті 1000 Гц мало місце у 7 (70%) чоловік. В середньому втрата слуху на даній частоті становила 18,4 дБ: від 11 до 20 дБ – у 5 (50%) чоловік, від 21 до 30 дБ – у 2 (20%) чоловік.

На частоті 2000 Гц. втрата слуху в середньому становила 20,3 дБ.: від 11 до 20 дБ – у 5 (50%) чоловік, від 21 до 30 дБ – у 2 (20%) чоловік.

Середня втрата слуху на частоті 4000 Гц, становила так само як і на частоті 2000 Гц, 20,3 дБ: від 11 до 20 дБ – у 5(50%) чоловік, від 21 до 30 дБ – у 2 (20%) чоловік.

На частоті 8000 Гц. втрата слуху в середньому склала 28,8 дБ.: від 11 до 20 дБ – у 1 (10%) особи, від 21 до 30 дБ – у 4 (40%) осіб, від 31 до 40 дБ – у 2 (20%) осіб.

Всі перераховані вище дані знайшли відображення в зведеній аудіометричній кривій (рис.3), побудованій на основі зведених середніх величин втрати слуху на окремих частотах.

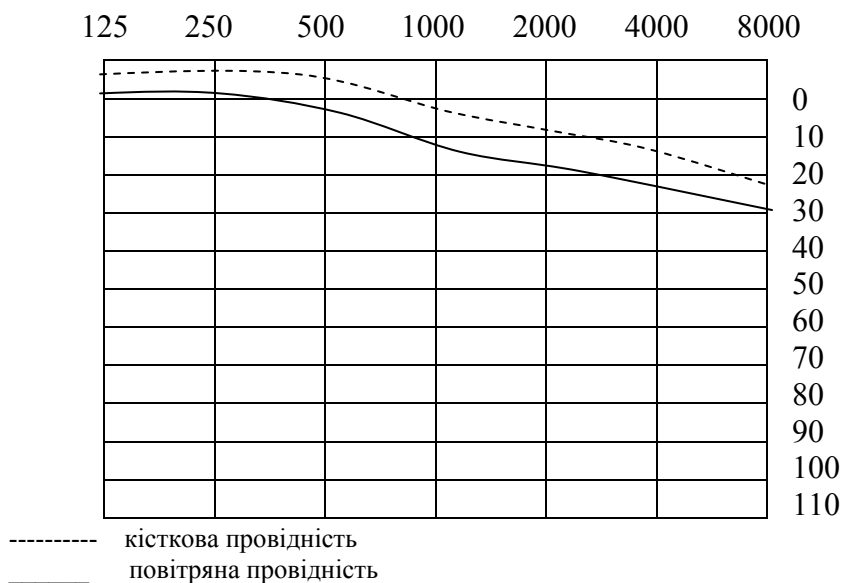


Рис.3. Зведена аудіограма пацієнтів із субкомпенсованою стадією ХНН

Подана на рисунку аудіограма характеризується як пологонизхідна з переважним ураженням високих частот.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що у хворих із субкомпенсованою стадією ХНН при невисокій частоті скарг пацієнтів на порушення слуху і невисокій частоті виявлення цих порушень за допомогою живої мови, мало місце підвищення слухових порогів в діапазоні частот від 1000 до 8000 Гц. Більше, ніж в половини обстежених. Ураження слуху були двохсторонніми та симетричними. Спостерігалось переважне ураження на високих частотах.

За даними акустичної імпедансометрії переважно зустрічається тимпанограма типу А або А<sub>s</sub> за Jerger. Пороги акустичного рефлексу були переважно в межах норми, в окремих випадках вони не викликалися, що свідчить про ураження звукосприймального апарату, або норму.

Отже, визначене у хворих із субкомпенсованою стадією ураження слухового аналізатора свідчить про розвиток нейросенсорної приглухуватості.

При спостереженні нами за пацієнтами із декомпенсованою стадією (9 чоловік), відмічалось прогресування клінічних проявів уремії. Була значно знижена концентраційна функція нирок (кліренс ендogenous креатиніну був менше за 10 мл/хв.), спостерігався високий ступінь азотемії, відмічалась олігурія, порушення електролітного обміну та ацидоз.

У хворих спостерігалися порушення з боку серцево-судинної системи, розлади кровообігу, ураження печінки, шлунково-кишкового тракту, спостерігалися ретинопатії.

Основними скаргами на порушення стану слухової функції у хворих із декомпенсованою стадією захворювання були на зниження гостроти слуху в 3 (33,3%) осіб та шум в вухах – у 7 (77,8%) осіб.

В результаті дослідження слуху живою мовою було встановлено, що 3 (3,3%) пацієнтів розрізняють шепітну мову з відстані 3-4 м., а один пацієнт (11,1%) – із 4-5 м.

При проведенні тональної порогової аудіометрії в звичайному діапазоні частот (від 125 до 8000 Гц.) підвищення порогів по кістковій та повітряній провідності зареєстровано в 7 (77,7%) чоловік. Виявлені порушення були двохсторонніми, симетричними, однакові при повітряній та кістковій провідності.

Втрату слуху на частотах 125, 250 Гц. в жодного пацієнта не було виявлено. Підвищення порогу слуху на частоті 500 Гц. спостерігалось у 2 (22,2%) чоловік, що становило 10 дБ.

Підвищення порогу слуху на частоті 1000 Гц. мало місце у 4 (44,4%) чоловік. В середньому втрата слуху на даній частоті становила 19,6 дБ: від 11 до 20 дБ – у 4 (44,4%) чоловік, від 21 до 30 дБ – у 2 (22,2%) чоловік.

На частоті 2000 Гц. втрата слуху в середньому становила 22,3 дБ.: від 11 до 20 дБ – у 4 (44,4%) чоловік, від 21 до 30 дБ – у 2 (22,2%) чоловік.

Середня втрата слуху на частоті 4000 Гц. становила 25,4 дБ.: від 11 до 20 дБ – у 2 (22,2%) чоловік, від 21 до 30 дБ – у 5 (55,5%) чоловік.

На частоті 8000 Гц. втрата слуху в середньому складала 35,2 дБ.: від 21 до 30 дБ – у 2 (22,2%) осіб, від 31 до 40 дБ – у 5 (55,5%) осіб.

Всі перераховані вище дані знайшли відображення в зведеній аудіометричній кривій (рис.4), побудованій на основі зведених середніх величин втрати слуху на окремих частотах.

Подана на рис.4 аудіограма характеризується як полого низхідна з переважним ураженням на високих частотах.

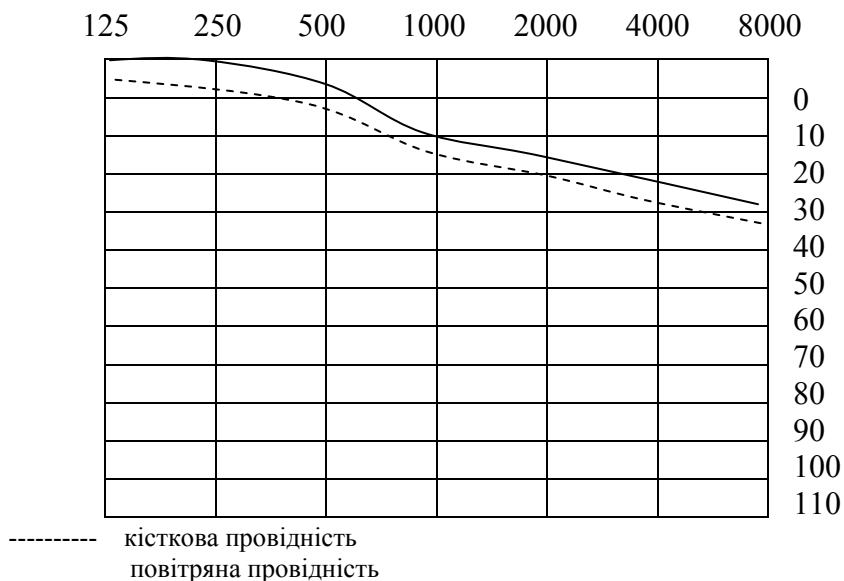


Рис.4. Зведена аудіограма пацієнтів із декомпенсованою стадією ХНН

Отже, основними скаргами в даній групі обстежених були зниження слуху та шум в вухах, що не різко відрізнялося від попередніх стадій ХНН. Підвищення порогу слуху в діапазоні частот від 250 до 8000 Гц. спостерігалось в частини обстежених хворих. По характеру ураження слухового аналізатора відповідало нейросенсорній приглухуватості (ураження відбувалося на високих частотах).

За даними акустичної імпедансометрії переважно зустрічається тимпанограма типу А або  $A_s$  за Jerger. Пороги акустичного рефлексу були переважно в межах норми, в окремих випадках вони не викликалися, що свідчить про ураження звукосприймального апарату, або норму.

Отже, стан слухової функції у хворих із інтоксикаційним синдромом ниркового генезу порушений. В латентній стадії ХНН у 45% випадків спостерігалось підвищення порогу слуху на частотах від 4000 до 8000 Гц в середньому на 15 дБ. При компенсованій стадії підвищення порогу слуху відмічалось у 50% випадків на частотах від 2000 до 8000 Гц, в середньому на 15-20 дБ. В субкомпенсованій стадії ХНН на часто-

тах від 1000 до 8000 Гц середня втрата слуху становила 30 дБ у 70% випадків. А при декомпенсованій стадії ХНН на частотах від 500 до 8000 Гц середня втрата слуху становила 40 дБ у 77,7 % випадків.

Таким чином, в залежності від тяжкості ниркової недостатності спостерігається різна ступінь втрати слуху. Так, при початкових стадіях ХНН вона незначна і характеризується ураженням на частоті 4000-8000 Гц, а з подальшим розвитком інтоксикаційного синдрому спостерігається погіршення слуху вже на частоті 500 Гц. Але у всіх пацієнтів із ураженням слухової функції спостерігається тільки порушення на високих частотах, що характерно для сенсоневрального типу приглухуватості.

Тому, у всіх обстежених спостерігається розвиток сенсоневральної приглухуватості тільки за рахунок загальної інтоксикації організму. Можна припустити, що при усуненні інтоксикації стан слухової функції покращиться.

### **Висновки**

1. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю основною причиною розвитку сенсоневральної приглухуватості є інтоксикаційний синдром.

2. В залежності від важкості інтоксикаційного синдрому спостерігається різний ступінь втрати слуху. Так, при початкових стадіях ХНН вона незначна і характеризується ураженням на частоті 4000-8000 Гц, а з подальшим розвитком інтоксикаційного синдрому спостерігається погіршення слуху вже на частоті 500 Гц.

3. Ураження слуху в даних пацієнтів відбувається переважно на високих частотах, що характерно для нейросенсорної приглухуватості.

4. Оскільки, основною причиною розвитку приглухуватості у хворих з нирковою недостатністю є інтоксикаційний синдром, то ми можемо припустити, що усунення інтоксикації покращить стан слухової функції.

### **Література**

1. Базаров В.Г. Оценка нарушения слуха при различных формах тугоухости / В.Г.Базаров, А.И.Розкладка. – ЖУНГБ. – 1989. – №3. – С. 28-33.
2. Вілям Ф. Фізіологія людини. Глухота (переклад з англійської) / Ф.Вілям, Ганонг. – Львів. – 2002. – С. 169-170.
3. Аналіз стану слухової функції дорослого населення і потреба в слухових апаратах за даними звернення в інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка АМН України / Д.І.Заболотний, А.І.Розкладка, Л.А.Савчук, І.А.Білякова, С.П.Чайка. – ЖВНГХ. – 2003. – №5-с. – С.92.
4. Мартинюк Л.П. Показники кальцій-фосфорного обміну і варіанти їх корекції у хворих на ХНН / Л.П.Мартинюк // Український медичний альманах. – 2004. – Т.6, №1. – С. 4-5.

5. Никула Т.Д. Хронічна ниркова недостатність / Т.Д.Никула. – Київ: Задруга, 2001. – 516 с.
6. Попов Ю.В. Біофізичні механізми нейросенсорної приглухуватості / Ю.В.Попов. – ЖВНГХ. – 1999. – №3. – С. 443-446.
7. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И.Рябов, Ю.В.Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
8. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей / С.И.Рябов. – СПб.: Спец. лит., 2000. – С. 244-300, 463-475.
9. Сміян С.І. Хронічна ниркова недостатність у дорослих / С.І.Сміян, Л.П.Мартинюк; За ред. проф. Ковальчука Л.Я. // Проблеми остеопорозу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 307-325.
10. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ / В.Б.Чупрасов. – Санкт-Петербург: Фолиант. – 2001.
11. Шидловська Т.В. Сенсоневральна приглухуватість / Т.В.Шидловська, Д.І.Заболотний, Т.А.Шидловська. – Київ: ЛОГОС, 2006.
12. Шидловська Т.В. Діагностика та лікування сенсоневральної приглухуватості / Т.В.Шидловська, Т.А.Шидловська, А.Л.Косаковський. – Київ, 2008.
13. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study / G.Coen, S.Mazzaferro, P.Ballanti, D.Sardella, S.Chicca, M.Manni, E.Bonucci, F.Taggi // Nephrol Dial. Transplant. – 1996. – Vol.1. – P. 813-821.

## CHANGE OF HEARING FUNCTION AT RENAL FAILURE

**N. Aleksandruk**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University;  
department of otorynolaryngology with the course of surgery of head and  
neck; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

*We examined 40 patients of age 20 to 70 years old with chronic renal failure of different severity. 20 examined patients had impaired hearing function. Neuronsensoric portion of hard hearing was determined during examinations. At the beginning of chronic renal failure lost of hearing was observed in 45% cases, at progression of intoxication syndrome in 77,7% cases.*

**Key words:** *acoustic analyzer, chronic renal failure.*

# *Клінічна медицина*

---

---

УДК 616 – 018.2 616. 12.008.46

## **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**Я. Л. Ванджура**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра  
внутрішньої медицини №2; 76000, м. Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2;  
тел. +380 (342) 78-41-94, e-mail ifntmu@ifntmu.edu.ua*

*В статті наведена порівняльна характеристика щодо функціонального стану сполучнотканинного матриксу та гемодинамічних показників міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію без супутньої ішемічної хвороби серця та у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного інфаркту міокарда.*

*Встановлено, що при поєднанні у хворих артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда, ще більшим чином стають вираженими порушення деструктивно-синтетичних процесів сполучної тканини та посилюється негативний вплив на основні функціональні та структурні характеристики серця.*

***Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, обмін сполучної тканини.*

**Вступ.** Значна розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) залишається провідною медико-соціальною проблемою, яка привертає увагу інтерністів в усьому світі. АГ – найбільш поширене неінфекційне захворювання на Землі, що значним чином визначає високу смертність осіб працездатного віку та інвалідність від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань [5]. За даними ряду авторів, в структурі смертності від серцево-судинних захворювань провідне місце займають ішемічна хвороба серця (ІХС) і мозковий інсульт, які, як правило, розвиваються на фоні АГ, оскільки високий артеріальний тиск підвищує ризик смерті від ІХС в 3 рази, а від інсульту – в 6 разів [12].

Враховуючи той факт, що в основі формування морфофункціональних змін міокарда та судинного русла лежить порушення внутріклітинного енергетичного обміну, обумовлене його гіпоксією внаслідок порушення коронарного кровотоку, використання препаратів гемодинамічної дії (бетаадреноблокаторів, антагоністів кальцію, нітратів) повинно повною мірою забезпечити оптимізацію співвідношення між потребами серцевого м'язу в кисні і його доставкою [8]. Однак, як показують результати ряду досліджень, дані препарати не завжди ефективно контролюють симптоми захворювання, навіть при використанні їх в раціональних комбінаціях. Ймовірно, це зв'язано з тим, що можливості терапії обмежені умовами функціонування міокарда при ішемії, наявністю інших адаптаційних і дезадаптаційних процесів, які суттєво впливають на кардіоміоцити і міокард в цілому [1, 3, 6].

Зокрема, як відомо, навантаження на серцево-судинну систему, викликане підвищенням артеріального тиску (АТ), призводить до ремоделювання серця та судин, яке, в свою чергу, поглиблює патологію і визначає характер перебігу і клінічних проявів АГ та ІХС [9]. Сучасні дані про патофізіологічні механізми виникнення і прогресування АГ вказують на важливе значення в цих процесах дисфункції ендотелію [10]. Не менш важливими, особливо у хворих, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ), є проліферативні процеси та диференціація клітин, що істотно впливають на структуру та пружноеластичні властивості як артеріальних судин, так і сполучнотканинного матриксу міокарда [2, 4, 11]. Вказані чинники сприяють функціональним змінам лівого шлуночка серця, в першу чергу гемодинамічного плану [7].

Незважаючи на численність досліджень з вивчення ряду вищезгаданих питань, багато з них потребують уточнення. Більше того, встановлення нових патогенетичних чинників перебігу АГ та ІХС, сприятимуть пошуку ефективних діагностичних та лікувальних підходів.

**Метою нашого дослідження** було вивчення особливостей сполучнотканинного метаболізму та їх взаємозв'язку з гемодинамічними характеристиками міокарда у хворих на АГ з та без ІХС.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

В дослідження було включено 160 хворих на АГ та 15 здорових осіб. Вік пацієнтів становив в середньому ( $53,8 \pm 1,2$ ) роки. Всі хворі на АГ були поділені на дві групи: 1 група (100 осіб) – хворі на АГ без супутньої ІХС, 2 група (60 осіб) – хворі на АГ із супутньою ІХС. В якості клінічної моделі ІХС служив інфаркт міокарда (ІМ). Тому у всіх хворих, які були віднесені до 2 групи, діагностовано нещодавно перенесений Q-або QS-ІМ, що виник на фоні АГ.

Метаболізм сполучнотканинного матриксу вивчали за вмістом в сироватці крові вільного та зв'язаного оксипроліну, глікозаміногліканів, антитіл до атипічних колагенів (Ig M та Ig G).



Вміст в сироватці крові вільного та зв'язаного оксипроліну визначали за методом Крель А.А, Фурцевої А.Н., Stegemann H. і Stalder K. в модифікації Утевської Л.А. через колориметрування на ФЕК.

Для визначення рівнів глікозаміногліканів користувалися біохімічним методом аніонобмінної хроматографії на DEAE-целюлозі.

Кількісне імуноферментне визначення Ig M та Ig G проводили за допомогою набору реагентів фірми ЗАО “Вектор-Бест”.

Процеси ремоделювання лівого шлуночка та його скоротливість характеризували показниками ехокардіографії, які вивчали на ехокардіографії “SONOACE-4800” (“Medison”, Korea), аналізуючи об'ємні, метричні показники, величину фракції викиду.

Всі отримані дані підлягали статистичній обробці за допомогою пакету “Excel”.

### **Результати та їх обговорення.**

Аналізуючи показники обміну в сполучній тканині відмічено, що, як у хворих на АГ, так і у пацієнтів з перенесеним ІМ, має місце низка змін, що вказують, з одного боку, на активацію колагенового синтезу, а з іншого – на включення механізмів, які стримують утворення небажаних “жорстких” типів колагенів (таблиця).

Так, рівень у крові хворих на АГ вільного оксипроліну вірогідно перевищував його значення у здорових ( $p < 0,05$ ), а при поєднанні АГ та перенесеного ІМ, був найвищим –  $(14,5 \pm 0,39)$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Аналогічні зміни констатовано і за концентрацією в крові зв'язаного оксипроліну:  $(9,35 \pm 0,37)$  мкмоль/л у хворих на АГ і  $(10,05 \pm 0,39)$  мкмоль/л у хворих на АГ з ІМ, проти  $(8,48 \pm 0,18)$  мкмоль/л у здорових ( $p < 0,05$ ). В той же час, якщо рівень вільного оксипроліну у хворих на АГ у відновному періоді після ІМ був вірогідно вищим, ніж у осіб на АГ без супутньої ІХС, то показники зв'язаного оксипроліну суттєво не відрізнялись ( $p > 0,5$ ). Високі рівні в крові хворих на АГ, які перенесли ІМ, вільного оксипроліну, з одного боку, свідчить про схильність до постійного напруження колагеносинтезуючих процесів при АГ, а з іншого – про активацію у відновному періоді після ІМ власне синтезу колагену.

Описані закономірності констатовані і за змінами іншого маркера – глікозаміногліканів. Їх рівень у крові хворих на АГ з ІМ становив  $(0,221 \pm 0,004)$  г/л, що було вірогідно вищим, ніж у здорових ( $p < 0,001$ ) і навіть, ніж у хворих на АГ без супутньої ІХС ( $p < 0,01$ ).

При цьому, відмічено зростання рівня антитіл до атипічних колагенів. Так, рівень Ig M, складаючи в нормі  $(0,44 \pm 0,15)$  нг/мл, у хворих на АГ був втричі вищим ( $p < 0,001$ ), а при поєднанні АГ та ІМ – найвищим ( $p < 0,001$ ).

Вміст у крові Ig G, як одного з маркерів антитіл до атипічних колагенів, у хворих на АГ теж був вірогідно вищим рівня здорових ( $p < 0,01$ ). З іншого боку, підвищені значення Ig G у хворих на АГ і у осіб з ІМ вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Хоча відмічена тенденція до вищих

значень Ig G у хворих на АГ з ІМ, відповідно  $(6,25 \pm 0,57)$  нг/мл і  $(8,00 \pm 0,69)$  нг/мл. Необхідно врахувати те, що у даному випадку Ig M можна вважати раннім маркером активації синтезу “жорстких” колагенів, а Ig G свідчить про більш віддалені зміни в колагеновому синтезі. З цих позицій, для встановлення своєрідних змін у сполучній тканині у відновному періоді після ІМ на фоні АГ, найбільш інформативним є рівень в крові вільного оксипроліну, глікозаміногліканів та антитіл до атипічних колагенів, зокрема Ig M.

Таблиця. Показники колагеносинтезуючої функцій у хворих на артеріальну гіпертензію та перенесений інфаркт міокарда ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці виміру	Здорові (n=7)	Хворі з АГ (n=28)	Хворі з АГ і ІМ (n=26)
Оксипролін вільний, мкмоль/л	$11,74 \pm 0,26$	$12,50 \pm 0,20$	$14,50 \pm 0,39$
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,001$
Оксипролін зв'язаний, мкмоль/л	$8,48 \pm 0,18$	$9,35 \pm 0,37$	$10,05 \pm 0,39$
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,01$
			$p_2 > 0,5$
Глікозаміноглікани, г/л	$0,091 \pm 0,009$	$0,203 \pm 0,003$	$0,221 \pm 0,004$
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,01$
Антитіла до атипічних колагенів (Ig M), нг/мл	$0,44 \pm 0,15$	$1,46 \pm 0,08$	$2,00 \pm 0,15$
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,01$
Антитіла до атипічних колагенів (Ig G), нг/мл	$2,57 \pm 0,84$	$6,25 \pm 0,57$	$8,00 \pm 0,69$
		$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 > 0,05$
Примітка. Вказана вірогідність різниці показників: $p_1$ – у порівнянні зі здоровими; $p_2$ – у порівнянні з хворими на АГ.			

Таким чином, активація колагенового синтезу, з одного боку, спрямована на забезпечення формування сполучнотканинної матриці серця, яка адекватна змінам маси міокарда лівого шлуночка (при АГ) та повноцінного рубцювання в зоні некрозу міокарда (після ІМ), а з іншого – сприяє схильності до синтезу атипічних колагенів (більше у хворих після ІМ). Останні сприяють не лише підвищенню “жорсткості” лівого шлуночка, але й провокують його патологічне ремоделювання.

Такі зміни метаболізму сполучнотканинного матриксу знайшли своє відображення при оцінці гемодинамічних показників за даними ехокардіографії. Результати показали, що найбільш суттєве зниження скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) властиве поєднаній патології.

Власне у хворих з АГ, які перенесли ІМ, показник фракції викиду був найнижчим –  $(50,08 \pm 0,64)\%$  ( $p < 0,001$ ). Доволі низьким він був і у хворих на АГ –  $(54,77 \pm 0,55)\%$ . Однак у хворих з перенесеним ІМ зниження серцевого викиду було обумовлене, по-перше, вираженою дилатацією порожнини ЛШ і по-друге – власне зниженням його скоротливості. Величина кінцевого діастолічного об'єму у даного контингенту хворих склала  $(174,67 \pm 3,45)$ мл, проти  $(139,01 \pm 1,76)$ мл ( $p < 0,001$ ) у хворих на АГ без ІХС і  $(110,60 \pm 2,60)$ мл у здорових.

Важливим є те, що у хворих з поєднаною патологією динаміка товщини стінок ЛШ мала спрямування до стоншення. Можна вважати, що встановлені зміни колагенового синтезу обумовлюють важливий внесок власне у поглиблення ендотеліальної дисфункції і, відповідно, ремоделювання ЛШ після ІМ, який виник на фоні АГ.

#### **Висновки.**

1. У хворих на АГ мають місце зміни колагеносинтезуючих процесів із схильністю до активації синтезу атипічних колагенів.

2. Порушення метаболізму сполучнотканинного матриксу ще більш виражене у пацієнтів із АГ, що поєднується з ІМ і поглиблює патологічне ремоделювання ЛШ.

Встановлені закономірності відкривають перспективу стосовно пошуку нових ефективних засобів медикаментозної корекції синтезу колагену, що сприятиме підвищенню ефективності відновного лікування хворих на АГ, які перенесли ІМ.

#### *Література*

1. Гипертрофия миокарда и функция левого желудочка больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием артериальной гипертензии / А.Т.Белоножко, Г.В.Яновский, А.П.Степаненко, С.И.Минаренко // Профілактика та лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: Матеріали Української науково-практичної конференції. – Київ, 2001. – С. 26.
2. Вакалюк І.П. Постінфарктне серце: особливості клініки, перебігу та лікування / І.П.Вакалюк. – Івано-Франківськ: Сітек, 2002. – 136 с.
3. Гордеев И.Г. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации / И.Г.Гордеев, Е.Е.Лучинкина, В.А.Люсов // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №1. – С. 31-37.
4. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В.И.Капелько // Кардиология. – 2000. – №9. – С. 78-88.

5. Коваленко В.М. Настанова з кардіології / В.М.Коваленко. – Київ: МОРІОН, 2009. – 1368 с.
6. Нейрогуморальные нарушения и методы их коррекции у больных, перенесших инфаркт миокарда / В.А.Кокорин, Н.А.Волов, А.В.Дударева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №1. – С. 62-68.
7. Михин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П.Михин, В.В.Савельева // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №1. – С. 49-56.
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., випр. і доп. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» / Є.П.Свищенко, А.Е.Багрій, Л.М.Єна та ін. – Київ, 2008. – 55 с.
9. Ремоделирование левого желудочка и прогноз течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от наличия артериальной гипертензии / И.К.Следзевская, Л.Н.Бабий, С.Ю.Савицкий и др. // Укр. кардіологічний журнал. – 2002. – №2. – С. 14-17.
10. Соловьев А.И. Метаморфозы в «семействе» оксида азота. От зарождения жизни на земле до апоптоза и регуляции клеточных функций и коммуникаций / А.И.Соловьев // Диагностика та лікування. – 2003. – №3. – С. 8-14.
11. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study / S.H.Choi, A.Chae, E.Miller et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – 52(1): 24-32.
12. Europsko druintvo za hipertenziju, Europsko kardiologno druintvo. 2007. Smjernice za dijagnosticiranje i lije Eenje arterijske hipertenzije: cjeloviti tekst (hrvatsko izdanje) // Hineka. – 2007. – 8(20/21 Suppl. 1). – 1-83.

**COMPERATION CHARACTERISTICS OF CONNECTIVE TISSUE  
TURNOVER AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS  
OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ARTERIAL  
HYPERTENSION AND ISCHEAMIC HEART DISEASE**

**Y. L. Vandzhura**

*Ivano-Frankivsk national medical university; Department of internal medicine №2; 76000, Ivano-Frankivsk, Galizka str. 2;  
ph. +380(3422) 78-41-94; e-mail ifnmu@ifnmu.edu.ua*

*Comparative data regarding functional state of connective tissue matrix and hemodynamic values of myocardium in patients with arterial hypertension without concomitant ischemic heart disease and those after myocardial infarction are highlighted in the article.*

*It was revealed that combination of arterial hypertension and myocardial infarction debilitates endothelial dysfunction, destructive-synthesizing processes disorders of connective tissue and worsens main functional and structural characteristics of heart.*

**Key words:** *arterial hypertension, myocardial infarction, endothelial dysfunction, connective tissue turnover.*

УДК 616.13+616.61-002+616.12-008.331.1+616.08

## СУБКЛІНІЧНІ ОЗНАКИ УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ

**О. Р. Лучко**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра внутрішньої медицини №2; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2; тел./факс. +380 (3422) 2-42-95; e-mail: [ifnmu@ifnmu.edu.ua](mailto:ifnmu@ifnmu.edu.ua)*

*Досліджено відношення шансів розвитку субклінічних ознак ураження судин [ендотелін-1 – ET-1, ендотелійзалежна вазодилатація – ЕЗВД і ендотелійнезалежна вазодилатація – ЕНВД, швидкість поширення пульсової хвилі – ШППХ, плечо-гомільковий судинний індекс – САVI, індекс жорсткості аорти – IЖА, товщина інтимо-медійного комплексу – ТІМК] у 100 хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) з артеріальною гіпертензією (АГ). Встановлено, що прогресування ознак ураження судин корелює зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації < 90 мл/хв. Проаналізовано динаміку показників пружно-еластичних властивостей артерій та ендотеліальної дисфункції (ЕД) на тлі базової терапії ХПН і АГ з включенням нефропротектора природного походження канефрона Н та ангіопротектора синтетичного походження мельдонію дигідрату. Застосування мельдонію дигідрату в поєднанні з канефроном Н на тлі базової терапії ХПН з АГ дозволяє сповільнити прогресування субклінічних ознак ураження судин.*

**Ключові слова:** *хронічний пієлонефрит, артеріальна гіпертензія, субклінічні ознаки ураження судин, канефрон Н, мельдоній дигідрат.*

**Вступ.** В чинних рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension – ESH; 2007, 2009), а також в оновлених європейських настановах із профілактики серцево-судинних захворювань (2012) дослідженню стану судинної стінки приділено особливу увагу [4, 9].

Результатами останніх досліджень встановлено, що підвищення жорсткості (ригідності) судинної стінки є основним фактором кардіоваскулярних та нефрологічних подій [10]. Їх розвиток реалізується через ендотеліальну дисфункцію (ЕД) та зміну пружно-еластичних властивостей артерій. В цьому сенсі, жорсткість артерій в цілому може бути важливим інтегральним предиктором розвитку кардіоренального континууму [2, 3].

Тому особливої ваги є питання своєчасної корекції ураження судин на доклінічній стадії цієї коморбідної ситуації. Лікування, спрямо-

ване на гальмування або навіть на регрес жорсткості артерій, спроможне попередити розвиток «хибного кола» кардіоренального континууму.

Корекція коморбідної патології стала можливою завдяки дослідженню ACCOMPLISH (2008), яким доведено, що максимальне покращення прогнозу захворювань у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) забезпечує прийом блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із дигідропіридиновими антагоністами кальцію тривалої дії, зокрема амлодипіном [5, 6]. Така комбінована фармакотерапія не лише покращує контроль артеріального тиску, але й відновлює структурно-функціональний стан ендотелію та інших пластів артеріальної стінки. Прогностично сприятлива ефективність зазначеної комбінації продемонстрована і в інших рандомізованих клінічних дослідженнях (HOT, ASCOT- BPLA, ALPINE, NICE-Combi) [5].

Так, в 2010-2011 роках опубліковано результати трьох багатоцентрових досліджень (MILSSI, MILSSII, MI&CI), у яких доведена ефективність і безпечність мельдонію дигідрату для перорального застосування [1]. Відзначено, що прийом мельдонію дигідрату в комплексі з гіпотензивними препаратами у хворих на АГ II ступеня дозволяє прискорити нормалізацію артеріального тиску, покращити добовий профіль гіпертензії, зменшити прояви ЕД, поліпшити систоло-діастолічну функцію лівого шлуночка, сповільнити його ремоделювання, зменшити прояви гіпертензивної ангіопатії, знизити інтенсивність вільнорадикальних процесів [7, 8]. Все це дозволяє використовувати мельдоній дигідрат, як засіб потенціювання базової терапії коморбідної патології. Попри це все залишається не вивченим питання впливу мельдонію дигідрату та його поєднання з канефроном Н в складі комплексної антигіпертензивної терапії субклінічних ознак пошкодження судин.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність медикаментозного лікування судин у хворих на ХПН з АГ шляхом корекції субклінічних ознак ураження із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н до складу комплексної антигіпертензивної терапії.

**Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети обстежено 100 хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) з АГ, серед яких було 64 (64,0%) чоловіки та 36 (36,0%) жінок; середній вік хворих  $58,44 \pm 3,48$  років. У залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (розраховували за допомогою комп'ютерної програми, в основу якої покладено метод D.W.Cockcroft-M.H.Gault, 1976) хворих рандомізовано в дві групи. До першої групи увійшло 53 (53,0%) хворих зі збереженою ШКФ ( $\geq 90$  мл/хв), до другої – 47 (47,0%) хворих із зниженою ШКФ ( $< 90$  мл/хв). На етапі лікування було сформовано чотири групи – першу з яких склали 25 хворих, які отримували базову терапію БТ ХПН (фторхінолони і протизапальні засоби) та БТ АГ (периндоприл аргінін, індапамід, амлодипін і статини), другу – 25 хворих, які отримували

мували на тлі БТ ХПН і АГ нефропротектор природного походження канефрон Н, третю – 25 хворих, які отримували на тлі БТ ХПН і АГ синтетичний ангіопротектор мельдоній дигідрат; четверту групу – 25 хворих, які отримували на тлі БТ ХПН та БТ АГ канефрон Н і мельдоній дигідрат. Для контролю значення норми обстежено 20 практично здорових людей. Дослідження проводилося до лікування, через 10-14 днів та 1 місяць лікування.

Критеріями включення хворих у дослідження були наявність хронічної хвороби нирок I-II стадії та артеріальної гіпертензії II стадії II ступеня без адекватної систематичної антигіпертензивної терапії, письмова згода пацієнта. Критеріями виключення з дослідження були аномалії розвитку нирок, хронічна ниркова недостатність, відмова від дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Для оцінки ендотеліальної функції визначали вміст ендотеліну (ЕТ-1) у плазмі крові імуноферментним методом (набір Enzo Life Sciences, Англія). Оцінку ШППХ проводили методом комп'ютерної реографії з синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій (пріоритетна справка №U201210812 від 25.09.12 «Модифікований спосіб реєстрації плече-гомілкового судинного індексу для діагностики захворювань серцево-судинної системи»). Відтак визначали САVI (cardio-ankle vascular index) за наступною формулою (K. Shirai, 2011):  $CAVI=2\rho \times \ln(Ps/Pd) \times PWV2/\Delta P$ , де PWV – швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізьку «плече-гомілка», Ps – систолічний артеріальний тиск крові, Pd – діастолічний артеріальний тиск крові,  $\Delta P$  – пульсовий тиск крові,  $\rho$  – в'язкість крові. Жорсткість артеріальних судин також оцінювали за значенням індексу жорсткості аорти (ІЖА), який встановлювали за величинами пульсового артеріального тиску та ударного об'єму (Г.Д.Радченко, Ю.М. Сіренко, 2009). Визначення ендотеліозалежної (ЕЗВД) і ендотелінезалежної (ЕНВД) вазодилатації плечової артерії проводили методом доплерографії на апараті “Logiq 500” (Kranzbuhler, Німеччина) згідно з методикою D.S.Celermajer (1992) у модифікації О.В. Іванової (1998). Визначали також товщину інтимомедійного комплексу (ТІМК) загальної сонної артерії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Exel 2010, стандартного пакету програми “Statistica 8.0 for Windows” (“Stat Soft”, США). Результати представлені у вигляді середнього значення (M) та середньої помилки (m). Вірогідність відмінності між залежними та незалежними варіантами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для порівняння відносних частот ознак в незалежних вибірках використовували розрахунок відношення шансів (Odds Ratio) з довірчим інтервалом (CI) 95%. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали за  $\leq 0,05$ .



**Результати та їх обговорення.** Насамперед проаналізовано відношення шансів розвитку субклінічних ознак пошкодження судин у хворих на ХПН з АГ у залежності від ШКФ. З'ясовано, що шанси розвитку ендотеліемії достовірно зростали і були вищими у хворих із зниженою ШКФ (OR=7,43; CI 2,3- 24,03;  $p<0,002$ ). Зі зниженням ШКФ<90мл/хв суттєво збільшувалися САVI (OR= 8,17; CI 2,49-26,76;  $p<0,001$ ) та ШППХ (OR=7,62; CI 2,3-25,24;  $p<0,001$ ). Динаміка зменшення значення ЕЗВД і ЕНВД (OR=4,18; CI 1,21-14,48;  $p<0,04$  і OR=4,64; CI 1,51-14,26;  $p<0,04$ ) та підвищення ТІМК (OR=3,6; CI 1,15-11,29;  $p<0,05$ ) виявилася більш вираженою при зниженні ШКФ<90мл/хв.

Отримані дані свідчать, що розвиток субклінічних ознак пошкодження судин прогресує паралельно зі зниженням ШКФ. Це обґрунтовує доцільність розробки нових методичних підходів щодо корекції коморбідної патології.

З представлених у таблиці даних видно, що рівень ET-1 у хворих, які приймали тільки базову терапію, зменшився після 1 місяця лікування на 46,81% ( $p<0,05$ ). Більш значно цей показник зменшився (на 51,16%;  $p<0,01$ ) через той самий проміжок часу після одночасного прийому засобів потенціювання (канефрон Н та мельдоній дигідрат) на тлі БТ ХПН з АГ. Прийом цієї ж схеми лікування призвів через 14 та 30 днів лікування до підвищення рівня ЕЗВД на 72,76% ( $p<0,001$ ) і 77,63% ( $p<0,001$ ) та ЕНВД на 29,5% ( $p<0,01$ ) і 39,4% ( $p<0,001$ ) відповідно. Поряд з тенденцією до покращення ЕД спостерігалися і позитивні зміни основних маркерів жорсткості артеріальних судин – ШППХ та САVI. Так, у хворих, які приймали мельдоній на тлі БТ через місяць відзначається виражене, вірогідно значиме зниження САVI – на 23,20% ( $p<0,001$ ), а ШППХ – на 16,08% ( $p<0,001$ ), порівняно із хворими, які приймали лише БТ (відповідно на 15,08%;  $p<0,05$  і 12,15%;  $p<0,05$ ) або БТ в поєднанні з канефроном Н (відповідно на 15,17%;  $p<0,05$  і 13,36%;  $p<0,05$ ).

Встановлено, що показник ГЖА до лікування у хворих, які отримували БТ ХПН з АГ був на 39,06% ( $p<0,01$ ) більший, ніж у здорових людей. У процесі лікування позитивні зміни і найкращий результат спостерігався через місяць у хворих, які отримували БТ і мельдоній дигідрат та у випадках поєднання мельдонію дигідрату і канефрону Н. При цьому зменшення ГЖА склало 20,0% ( $p<0,01$ ) і 23,91% ( $p<0,01$ ), відповідно. Щодо ТІМК, то через місяць після застосування обидвох засобів потенціювання БТ вона зменшилася на 11,6% ( $p<0,05$ ). При цьому статистично вірогідних змін у хворих першої, другої і третьої груп не виявлено ( $p>0,05$ ). Це, на нашу думку, зумовлене коротким курсом лікування. Подібні результати описані і в літературі. Зокрема відсутність реакції ТІМК на застосування квінаприлу і еналаприлу підтверджено в дослідженнях QUIET (1999) і SCAT (2000), а також трандолаприлу в

дослідженні EACE (2004). Однак в дослідженні SECURE (2001) встановлено достовірне зменшення ТІМК на тлі застосування раміприлу у дозі 10 мг/добу впродовж 4 років [5].

Таким чином, застосування мельдонію дигідрату в поєднанні з канефроном Н на тлі БТ ХПН з БТ АГ позитивно впливає на більшість субклінічних ознак пошкодження артерій, зокрема на рівень ендотелінемії, ЕЗВД, ЕНВД, САVI, ШППХ, ІЖА та ТІМК, у хворих на ХПН з АГ.

#### **Висновки.**

1. У хворих на ХПН з АГ зі зниженням ШКФ < 90 мл/хв прогресують шанси розвитку субклінічних ознак пошкодження судин, що проявлялося підвищенням рівня сироваткового ендотеліну-1, збільшенням САVI, ШППХ, ІЖА, ПАТ і ТІМК та зменшенням ЕЗВД і ЕНВД.

2. Застосування мельдонію дигідрату в поєднанні з канефроном Н на тлі базової терапії ХПН з АГ дозволяє сповільнити прогресування ендотеліальної дисфункції і поліпшити пружно-еластичні властивостей артерій, зокрема зменшити рівень ендотелінемії, САVI, ШППХ, ІЖА і ТІМК та підвищити ЕЗВД і ЕНВД.

#### *Література*

1. Дзерве В.Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В.Я. Дзерве, Ю.М. Поздняков // Росс. кардиол. журн. – 2011. – №1. – С. 46–55.
2. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.И. Мартынов (ред.) // Материалы симпозиума. – Рус. врач, Москва. – 2007. – 48 С.
3. Радченко Г.Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли Лікування у спеціалізованому відділенні / Г.Д.Радченко, Ю.М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 37-43.
4. Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – №4(6). – С. 52-67.
5. Соломенчук Т.М. Стратегія ангіопротекції при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію високого кардіоваскулярного ризику / Т.М. Соломенчук / Укр. мед. часопис. – 2012. – 4 (90). – С. 103-106.
6. Соломенчук Т.М. Сучасна міокардіальна цитопротекція при ішемічній хворобі серця:раціональний вибір лікарського засобу / Т.М. Соломенчук, Х.В. Сегемен-Бодак // Сучасні препарати та технології. – 2011. – №4 (80). – С. 56-61.
7. Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Росс. кардиол. журн. – 2010. – №4. – С. 158-168.

8. Хлебодаров Ф.Е. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Росс. кардиол. журн. – 2009. – №5. – С. 46-50.
9. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.]// J. Hypertens. – 2007. – 25 (6). – P. 1105-1187.
10. Nilsson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome/ P.M. Nilsson, S. Laurent, E. Lurbe // J. Hypertens. – 2008. – №26. – P. 1049-1057.

### **SUBCLINICAL SIGNS OF VASCULAR LESIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS WITH HYPERTENSION AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION**

**O. Luchko**

*Ivano-Frankivsk National Medical University; Department of Internal Medicine № 2; 76018, Ivano-Frankivsk, Galician str., 2;  
ph./fax. +380 (3422) 2-42-95, e-mail: [ifnmu@ifnmu.edu.ua](mailto:ifnmu@ifnmu.edu.ua)*

*Investigated odds ratio of subclinical signs of vascular lesions [endothelin-1 - ET-1, endothelium dependent vasodilatation – EDVD, endothelium independent vasodilatation – EIVD, velocity of the pulse wave – VPW, cardio-ankle vascular index – CAVI, aortic stiffness index – ASI, thickness intima-media complex – TIMC] in 100 patients with Chronic Pyelonephritis (CPN) and Hypertension (HTN). Found that the progression of signs of vascular lesions correlates with decreased the glomerular filtration rate <90ml/min. The analysis of the dynamics of the resilient-elastic properties of the arteries and endothelial dysfunction (ED) in the application of basic therapy of CPN and HTN with the inclusion of natural and synthetic drugs Canephron H and Meldonium digidratum. Admission of Meldonium digidratum in combination with Canephron H consisting of basic therapy CPN and HTN can slow the progression of subclinical signs of vascular lesions.*

**Keywords:** *chronic pyelonephritis, hypertension, subclinical signs of vascular lesions, Canephron H, Meldonium digidratum.*

УДК 616.24-073.75-078

**ПОРУШЕННЯ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ ЯК ОДИН  
ІЗ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ  
РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ  
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ**

**В. І. Зозуляк**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Матейка, 53; тел. +380 (3422) 2-53-62*

*У 173 хворих на туберкульоз досліджено обмін мікроелементів (Cu, Cr, Fe, Mg, Co, Cd, Li, K, Na), їх добові баланси, а також активність в крові металоферментів: церулоплазміну, каталази, карбоангідрази, насиченості трансферину залізом і хромом. Крім того, досліджена в плазмі крові активність вільнорадикальних реакцій (хемілюмінесценція). Встановлено, що у хворих розвивається ендogenousний дефіцит мікроелементів і збільшення інтенсивності вільнорадикальних реакцій. Описано патогенез синдрому дизмікроелементозу, його діагностику та клініку, лікування та профілактику.*

***Ключові слова:** дизмікроелементоз, туберкульоз, запальний процес, мінеральний обмін.*

Епідемія туберкульозу в Україні щороку забирає 9-10 тисяч жертв. Ці людські втрати завдають країні значних економічних, моральних та соціальних збитків, а також підтримують безперервність інфекційного процесу серед населення.

Туберкульоз призводить до порушення обміну всіх видів речовин в організмі хворої людини, у тому числі вітамінного і мінерального. В сучасних умовах широко використовується в комплексному лікуванні туберкульозу корекція порушеного білкового, вуглеводного та вітамінного обмінів. Порушення мінерального обміну і, зокрема, мікроелементного при туберкульозі ще не знайшло глибокого і всебічного вивчення. Справа у тому, що дослідники мало вивчали, або не оцінювали зміни обміну есенціальних мікроелементів, у залежності від їх участі в окремих ланках патогенезу, не враховували особливості їх добових балансів у хворих та мало звертали увагу на пошук нових патогенетичних середників лікування мікроелементного походження з метою підвищення ефективності хіміотерапії.

Враховуючи сучасний рівень знань про біологічну роль есенціальних мікроелементів, їх взаємозв'язок в гомеостазі організму з ферментними системами, вітамінами, функцією залоз ендокринної системи, перебігом вільно радикальних реакцій, є всі підстави стверджувати, що за

допомогою мікроелементів (залізо, цинк, кобальт, мідь, марганець, хром) можна підвищувати імунні захисні сили організму при туберкульозі. Таке твердження базується на достовірно встановлених фактах про роль та значення мікроелементів у гемоглобіноутворенні та еритроцитоутворенні, активуванні оксидаз та антиоксидантних ферментів, синтезі білка та нуклеїнових кислот (1;2).

Метою даного дослідження було вивчення особливостей обміну мікроелементів та залежних від них металоферментів у хворих на туберкульоз легень та патогенетична корекція виявлених порушень з метою підвищення ефективності лікування та профілактики.

Матеріали та методи. Обстежили 173 хворих на різні форми туберкульозу легень за допомогою лабораторних, бронхологічних, бактеріоскопічних, бактеріологічних, рентгенологічних, біохімічних і клінічних методів. Крім того, визначили в динаміці обмін есенціальних мікроелементів і залежних від них металоферментів і металопротеїдів, а також інтенсивність перебігу вільнорадикальних реакцій (процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та біохімічні показники печінки. Всі показники порівнювали з даними групи контролю. На завершення дослідження проведено корекцію обміну мікроелементів та залежних від них металоферментів і металопротеїдів. З метою поліпшення окисно-відновних процесів, стимуляції імунної системи, еритропоезу, детоксикації, а також ліквідації гіпомікроелементозу застосовано запропонований нами спосіб (В. І. Зозуляк) патогенетичної терапії туберкульозу легень за допомогою розчинів препаратів мікроелементів (міді і кобальту)(3;4). Статистичну обробку даних проводили за методом поєднаних пар з вирахуванням середньої різниці показників у здорових осіб та хворих з використанням критеріїв Стьюдента.

Результати та обговорення. На підставі аналізу власних досліджень та даних літератури нами розроблена класифікація порушень мікроелементного обміну при туберкульозі легень (табл.1).

#### I. Погіршення надходження есенціальних біометалів з їжею

1.1. Недостатня кількість тваринних та рослинних продуктів, багатих на есенціальні мікроелементи;

1.2. Надходження в організм з їжею металів-антагоністів до есенціальних техногенного, радіаційного, сільськогосподарського забруднення.

#### II. Погіршення всмоктування біометалів у травному каналі

2.1. Пригнічення всмоктування біометалів у ентероцитах кишечника за інтоксикації специфічного процесу;

2.2. Порушення всмоктування біометалів у разі супутніх захворювань травного каналу: атрофічний гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, коліти.

III. Збільшення потреби у біометалах через участь їх у обмінних та адаптоційно-приспосувальних процесах при деструктивному туберкульозі легень

3.1. Втрата біометалів у разі розпаду легеневої тканини та легневих кровотеч;

3.2. Підвищення потреби в біометалах для побудови металоферментів та концентрації їх у крові для виконання антиоксидантних, гемопоетичних і імунних функцій тощо.

IV. Порушення транспорту біометалів та синтезу комплексів метал-тіонеїн у печінці

4.1. Пригнічення синтезу комплексів метал-тіонеїн у разі туберкульозної інтоксикації та тривалого застосування антимікобактеріальних препаратів;

4.2. Порушення транспорту біометалів у крові через підвищення вмісту недоокислених продуктів та токсинів при туберкульозі.

V. Підвищення екскреції біометалів при деструктивному туберкульозі легень

5.1. Значне виведення біометалів з сечею та калом, негативні добові баланси есенціальних мікроелементів при туберкульозі;

5.2. Порушення реабсорбції біометалів у ниркових канальцях під час тубінтоксикації та захворювань нирок (пієлонефрит, амілоїдоз, нирково-кам'яна хвороба, туберкульоз).

VI. Розвиток дизмікроелементозу

6.1. У разі порушення обміну мікроелементів у хворих на деструктивний туберкульоз легень;

6.2. У разі ускладнень туберкульозу: легеневі кровотечі, амілоїдоз нирок, печінки, легеневе серце, цироз легень.

Періоди: А. Латентний  
Б. Клінічних виявів

Стадії: а) Компенсації  
б) Субкомпенсації  
в) Декомпенсації

Як видно з таблиці 1 в класифікації порушення мікроелементного обміну враховано недостатнє поступлення біометалів з їжею, погане їх засвоєння в шлунково-кишковому тракті, збільшення їх потреби в хворому організмі, підсилене їх виведення назовні, пригнічення синтезу в печінці комплексів метал-тіонеїн, порушення транспорту біометалів в крові через підвищення вмісту недоокислених продуктів. Крім того, виділено синдром дизмікроелементозу описано його періоди та стадії. Класифікація дозволяє визначити стан обміну біометалів в організмі хворого на туберкульоз та сприяти усуненню цього стану.

Встановлено, що специфічний процес у організмі хворого зумовлює значне порушення обміну есенціальних мікроелементів та залежних від них металоферментів. Так, у хворих до лікування виявлено статис-

тично вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) концентрації в крові міді, хрому, марганцю, заліза, цинку, кобальту, кадмію, літію, калію (рис. 1). Після лікування антибактеріальними препаратами із застосуванням патогенетичної терапії мікроелементними препаратами помічено вірогідну ( $p < 0,01$ ) нормалізацію показників досліджуваних елементів.

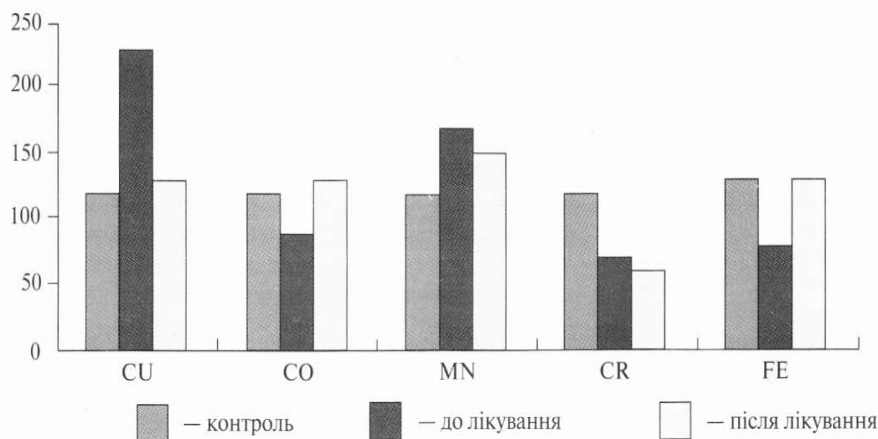


Рис.1. Динаміка вмісту мікроелементів у крові хворих під час корекції лікування біометалами, %

Також було встановлено статистично вірогідне ( $p < 0,01$ ) підвищення активності церулоплазміну, каталази, карбоангідрази та насичення трансферину залізом (рис.2). Після лікування в крові цих хворих активність досліджуваних елементів знижувалася і наближалася до норми.

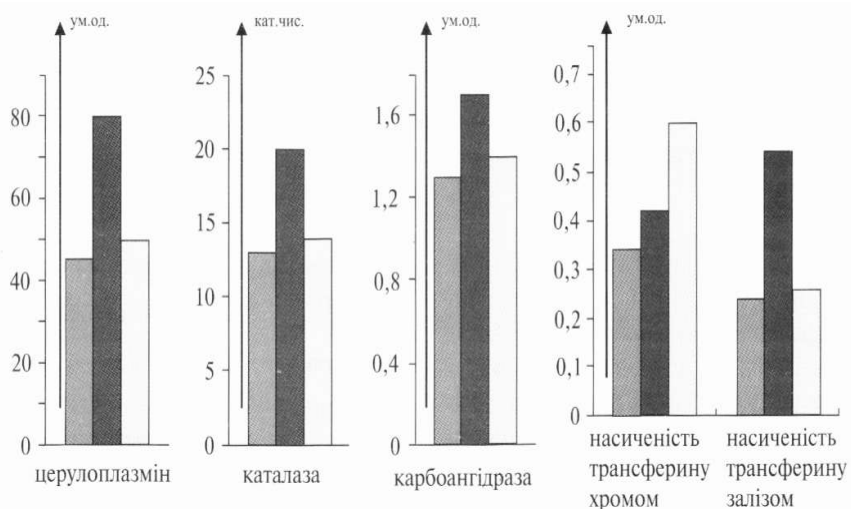


Рис.2. Динаміка активності металоферментів у хворих під час корекції біометалами

У процесі обстеження хворих встановлено вірогідні негативні добові баланси мікроелементів: міді, заліза, хрому, цинку, кобальту, літію (табл.2). У здорових людей (контроль) добові баланси вказаних мікроелементів позитивні. Найвиразніший негативний добовий баланс встановлено у мікроелементів міді, кобальту, цинку, хрому, марганцю. Менш виразний констатовано у мікроелементів заліза та літію. У кадмію встановлено позитивний баланс.

Виявлено, що інтенсивність вільнорадикального окислення в плазмі крові хворих зростає. Статистично вірогідно зростають світлосума світіння, амплітуда швидкого та повільного спалаху. Такі зміни показників хемілюмінесценції найвиразніші у хворих з поширеними специфічними змінами в легенях та інтенсивним бактеріовиділенням. Аналіз змін вільнорадикальних реакцій свідчить про значну активність у хворих перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Водночас помічено й виразне пригнічення активності антиоксидантної системи крові (АОС).

Таблиця 2. Баланс Cu, Fe, Cr, Mg, Zn, Li, Cd, Co в організмі здорових і хворих на деструктивний туберкульоз легень, мг/добу

Елемент/ група	Надходження з їжею	Виділення з сечею	Виділення з калом	Загальна кількість	Баланс	Відсоток утримання
Cu						
здорові	1,538±0,192	0,024±0,003	1,011±0,139	1,042±0,137	+0,503±0,066	+32,9±2,4
хворі	1,659±0,107	0,091±0,009	1,907±0,142	1,907±0,142	-0,340±0,053	-20,0±2,9
Fe						
здорові	47,6±3,6	0,277±0,023	32,9±3,6	33,9±3,6	+14,4±0,7	+31,6±3,4
хворі	45,2±2,2	0,545±0,058	45,3±2,4	45,8±2,4	-0,6±1,6	-1,6±3,4
Cr						
здорові	143,0±5,4	17,5±1,4	103,6±5,7	121,1±5,4	+21,9±2,4	+15,4±1,6
хворі	145,0±7,9	34,3±3,8	117,5±11,0	151,8±9,0	-6,4±12,2	-6,1±7,3
Mg						
здорові	3,958±0,191	0,100±0,007	3,505±0,198	3,604±0,199	+0,353±0,038	+9,15±1,14
хворі	4,257±0,145	0,125±0,013	4,358±0,161	4,478±0,162	-0,222±0,038	-5,17±0,80
Zn						
здорові	11,71±0,73	0,38±0,06	9,96±0,66	10,34±0,68	+1,37±0,19	+11,7±1,5
хворі	11,98±0,45	0,85±0,12	14,71±0,58	15,56±0,58	-3,58±0,62	-31,1±5,9
Li						
здорові	1,95±0,25	1,60±0,26	0,10±0,02	1,70±0,26	+0,25±0,05	+15,5±3,7
хворі	2,13±0,21	2,76±0,23	0,14±0,02	2,90±0,25	-0,77±0,09	-38,9±6,9
Cd						
здорові	190,0±18,0	127,0±12,0	23,0±2,0	150,0±12,0	+39,9±10,1	+18,1±4,3
хворі	196,0±16,0	137,0±11,0	28,0±3,0	165,0±11,0	+31,1±12,1	+13,8±4,9
Co						
здорові	225,21±5,36	5,66±0,28	79,94±1,77	85,60±1,76	+140,28±6,77	+61,97±1,6
хворі	211,76±5,48	12,7±1,64	204,07±5,07	216,77±5,76	-4,56±1,09	-2,35±0,49



У разі застосування патогенетичної терапії мікроелементними препаратами на тлі базової антибактеріальної терапії значно зросла ефективність лікування. Так, збільшувався показник абацилювання мокротиння до 100% порівняно з контролем (93,7%), підвищувався показник загоювання каверн (91,6%), тоді як у контролі він дорівнював 76,0%. Різниця показників загоєння каверн статистично вірогідна ( $p < 0,01$ ). У досліджуваній групі хворих значно скорочувався термін стаціонарного лікування.

Біомеханізм патогенетичної дії мікроелементів при деструктивному туберкульозі легень показано на рис.3. Участь мікроелементів у складних біохімічних процесах обміну речовин, регулюванні еритропоезу, мієлопоезу, підвищення імунологічної реактивності процесів значно прискорюють розсмоктування специфічних інфільтратів, а також сприяють зростанню відсотка випадків загоєння каверн.

У хворих на туберкульоз розвивається одне з тяжких ускладнень – синдром гіпомікроелементозу есенціальних мікроелементів.

Синдром гіпомікроелементозу – це ендogenousний дефіцит в організмі есенціальних мікроелементів, який розвивається внаслідок специфічного процесу і призводить до погіршення перебігу хвороби, зниження ефективності її лікування, високої інвалідизації та несприятливого прогнозу.

У здоровому організмі відбувається окисне окислення ліпідів, яке закінчується утворенням води і вуглекислоти (цикл Кребса). При туберкульозі внаслідок тубінтоксикації переважає перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), кінцевими продуктами якого є недоокиснені речовини, супероксид іонів. Недоокиснені продукти блокують клітинні мембрани, зумовлюють інтоксикацію. Організм для окиснення супероксид іонів та виведення їх з організму синтезує природні антиоксиданти – білки гострої фази: церулоплазмін, каталазу, карбоангідразу, трансферин, основною складовою частиною яких є есенціальні мікроелементи (мідь, кобальт, залізо, цинк, марганець, хром). З часом депо мікроелементів через підвищений метаболізм їх вичерпується, а в організмі розвивається стан дизмікроелементозу.

Основними клініко-біохімічними ознаками синдрому дизмікроелементозу є: негативний добовий баланс мікроелемента, зміна концентрації мікроелемента в крові, підвищення екскреції мікроелемента з сечею та випороженнями, підвищена активність у крові церулоплазміну, каталази, карбоангідрази, низький показник гемоглобіну в крові, анемія, загострення туберкульозного процесу на тлі повноцінної хіміотерапії, наявність клінічних симптомів інтоксикації у разі тривалого лікування, низька ефективність лікування туберкульозу, бактеріовиділення, зникнення зазначених симптомів у разі застосування препаратів з мікроелементами.

Для лікування і запобігання синдрому дизмікроелементозу на нашій кафедрі розроблено патогенетичну терапію туберкульозу мікроелементними препаратами. Для створення депо мікроелементів у організмі та задоволення підвищеної потреби в них при туберкульозі хворим призначають по 5 мг/добу всередину 0,16% розчину міді сульфату та по 0,15 мг/добу 0,016% розчину кобальту хлориду протягом 6 тиж.

Після курсу лікування повторно призначають мікроелементні препарати залежно від перебігу основної хвороби, ефективності цього лікування та концентрації в крові металоферментів і мікроелементів.



Рис.3. Схема патогенетичної дії есенціальних мікроелементів під час лікування деструктивного туберкульозу легень

**Висновки.** Таким чином, специфічний туберкульозний процес у легенях призводить до порушення обміну есенціальних мікроелементів та залежних від них металоферментів, що зумовлює цілий комплекс негативних змін в організмі хворого. В основі цих змін лежить розвиток синдрому дизмікроелементозу, який є ускладненням туберкульозу і спричиняє загострення специфічного процесу, його хронізацію та значне зниження ефективності лікування.

Синдром дизмікроелементозу при туберкульозі розвивається стадійно, має свій патогенез, клініко-біохімічні вияви і без його корекції

призводить як до подальшого зниження імунологічної реактивності організму, так і до фатальних наслідків.

Метод патогенетичної терапії хворих мікроелементними препаратами міді сульфату та кобальту хлориду й комплексів вітамінно-мікроелементних препаратів на тлі повноцінної антибактеріальної хіміотерапії ліквідує симптомокомплекс синдрому дизмікроелементозу, значно підвищує ефективність лікування та скорочує його терміни.

### *Література*

1. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г.А.Бабенко // Микроэлементозы в СССР. – 1991.– Вып.32. – С. 76-81.
2. Гайдукова С.М. Залізодефіцитна анемія. Етіологія, патогенез, діагностика, лікування / С.М.Гайдукова, С.В.Видиборець, І.В.Колесник. – К., 2001. – С.131.
3. Зозуляк В.І. Гіпомікроелементоз при деструктивному туберкульозі легень / В.І.Зозуляк. – Коломия: Вік,1995. – С. 221.
4. Зозуляк В.І. Діагностика дизмікроелементозу при туберкульозі: Збірник матеріалів конференції “Актуальні питання контролю за особливо небезпечними та керованими інфекціями в Україні” / В.І.Зозуляк. – Львів, 2004. – С. 109-110.

## **VIOLATION OF MINERAL METABOLISM AS A PATHOPHYSIOLOGIC PATHOGENIC MECHANISMS OF INFLAMMATORY PROCESSES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND ITS CORRECTION**

**V. I. Zozuliak**

*Ivano-Frankiv'sk National Medical University;  
department of ftiziatry and poulmonology with the course of professional illnesses; 76018, Ivano-Frankiv'sk, Mateyka str.,53; ph. +380 (342) 2-53-62*

*Objective was to study the clinico-biochemical features of dysmicroelementosis at tuberculosis.*

*Materials and methods. The clinico-radiological, laboratory, bronchological, bacteriological and biochemical data were studied in 421 patients. Besides, the essential microelements and dependent metal- loenzymes and metalloproteines metabolism and also free-radical reactions intensity and liver function indexes were studied in progress in 173 patients.*

*Results and discussion. Microelements metabolism (Cu, Cr, Fe, Mg, Zn, Co, Cd, Li, K, Na), their daily balances, and also metalloenzymes activity: ceruloplasmin, catalase, carbonic anhydrase, iron and chrom saturation of transferin were studied in patients with destructive tuberculosis. Besides,*

*free-radical reactions intensity (chemicoluminescence) was estimated in patients plasma. It was defined that patients under study develop dysmicroclementosis syndrom (internal microelements deficiency and increase of free-radical reactions intensity). The syndrom pathogenesis, diagnostics, clinic, treatment and prevention are described.*

*Conclusions. Thus, sophisticated specific tuberculosis process causes significant alterations in all types of metabolism, what manifests in dysmicroclementosis syndrome development. Dysmicroclementosis syndrome has its features of diagnostics, clinic, treatment and prophylaxis, and its timely detection and treatment improves more rapid and complete recovery of the patients.*

**Key words:** *dzymikroelementoz, tuberculosis, pro-inflammatory process, mineral metabolism.*

**ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ КРИТЕРІЇВ  
«КОРИСТЬ/РИЗИК» ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ  
(за даними повідомлень, зареєстрованих в Івано-Франківській  
області протягом 2007-2012 рр.)**

**Л. М. Шеремета**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра  
фармакології; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*Аналіз 344 повідомлень про побічні реакції лікарських засобів, що впливають на нервову систему, які надійшли до регіонального відділення Державного експертного центру МОЗ в Івано-Франківській області протягом 2007-2012 років був проведений за рядом показників, та було встановлено причинно-наслідковий зв'язок між побічними реакціями і застосуванням лікарських засобів згідно до якісної методики, рекомендованої ВООЗ. Більша частина повідомлень (42%) стосувалась психолептичних засобів, по 17% припадало на анестетики та анальгетики, 14% випадків стались при застосуванні психоаналептиків, 5% були викликані протиепілептичними засобами і ще 5% – іншими засобами, що впливають на нервову систему. Всі описані небажані прояви фармако-терапії були передбачуваними, із них більшість (64%) – несерйозними та 36% серйозними, тобто такими, що викликали загрозу життю пацієнта або подовжували термін госпіталізації. У 64,5% випадків побічна дія розвивалась на першу добу застосування препаратів. Повідомлення про побічні реакції були отримані з лікувальних закладів різного профілю, але, оскільки, загалом лише 30-43% із них рапортують про несприятливі події, пов'язані із використанням лікарських засобів, то про дійсну картину проблеми ми маємо уявлення далеко не повне. При застосуванні препаратів цієї групи слід ретельно враховувати можливі ризики розвитку небажаних реакцій з метою їх попередження.*

**Ключові слова:** *побічна дія ліків, засоби, що впливають на нервову систему.*

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Вибір препаратів для лікування відповідних захворювань, у першу чергу, ґрунтується на даних про їх ефективність та безпеку [1].

При цьому існує правило – перш за все призначають препарат з найменшою кількістю побічних реакцій (ПР), при відсутності адекватної реакції на лікарські засоби – з більш високим ступенем ризику [1, 2]. На практиці це означає дотримання співвідношення користь/ризик, що є головним критерієм при проведенні раціональної індивідуальної фарма-

котерапії відповідно до принципів доказової медицини [3]. Під поняттям користь/ризик розуміють користь від застосування лікарських засобів (ЛЗ), що може визначатися ступенем зниження тяжкості і перебігу захворювання [4].

Користь від застосування ЛЗ визначається за такими параметрами:

1. ступінь одужання, покращення загального стану пацієнта, зменшення вираженості клінічних проявів захворювання, з приводу якого застосовували ЛЗ;
2. інтенсивність реакції – відповіді організму на введення ЛЗ;
3. тривалість дії ЛЗ.

Ризик від застосування будь-якого ЛЗ визначається характером, ступенем тяжкості проявів побічної реакції та їх наслідків для життя і здоров'я пацієнта [5]. Хоча, за даними Департаменту після реєстраційного нагляду Державного експертного центру МОЗ (ДЕЦ), частота ПР на засоби, що впливають на нервову систему, у масштабах країни не є найбільшою серед інших фармакологічних груп (в середньому 11-11,6%), все ж із-за різноманітності підгруп ЛЗ та можливості безрецептурного відпуску частини із них (а, отже, – самолікування) імовірна кількість випадків ПР є набагато більшою [6].

Згідно до міжнародної класифікації АТС до препаратів, що впливають на нервову систему належать анагетичні (наркотичні і ненаркотичні), анестетичні (загальні та місцеві), психоаналептики, психолептичні, протиепілептичні засоби та ін. Ці групи препаратів застосовуються багатьох галузях медицини, які широко використовуються для лікування багатьох нозологічних форм, а не однієї патології за МКХ.

Результати аналізу структури фармринку України у 2007-2012 рр. за кількістю реалізованих упаковок показали, що лідерами продажу (за торговою назвою) були переважно безрецептурні препарати низького цінового діапазону. Особливо це прослідковується у аптечному сегменті фармацевтичного ринку, де серед ТОП-10 брендів перші місця посіли цитрамон, вугілля активоване та анальгін [7].

Госпітальний сегмент відрізняється за структурою від аптечного, але він відносно невеликий за обсягом і тому суттєво не впливає на загальну картину споживання ліків. Проте і в структурі госпітальних закупівель переважають препарати з низькою ціною, які давно знаходяться на фармацевтичному ринку, серед яких 4 – протимікробні ЛЗ, 3 – перфузійні розчини для довенного введення, тіопентал, анальгін та димедрол [7, 8, 9].

Метою дослідження був кількісний та якісний аналіз випадків ПР на ненаркотичні анагетичні та місцеві анестетичні, що були рапортовані лікарями лікувальних закладів Івано-Франківської області за 2007-2012 рр.

**Матеріали і методи дослідження.** Досліджено 344 спонтанних повідомлення (форма №137/о) про ПР ЛЗ, що впливають на нервову систему, для чого використано статистичні та бібліографічний методи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Протягом 2007-2012 року до Регіонального відділення ДЕЦ надійшло 1948 повідомлень про ПР на ЛЗ [3, 7, 8], із них – 344 щодо препаратів, які впливають на нервову систему, що становить 17,6%. В усіх випадках було встановлено можливий причинно-наслідковий зв'язок між ПР та підозрюваним ЛЗ. Такий висновок було зроблено, оскільки наявністю супутніх захворювань, застосуванням інших ЛЗ чи хімічних сполук не можливо було пояснити виникнення наявної клінічної ситуації.

Із фармакологічних груп, що впливають на нервову систему найбільшу кількість рапортів було отримано психолептичні препарати (похідні бутирофенону, фенотіазіну, бензодіазепіну), анальгетики ненаркотичні (парацетамол, метамізол натрію та комбіновані препарати), місцеві анестетики (арти каїн, бупівакаїн, лідокаїн) (табл.1)

Таблиця 1. Кількісний аналіз випадків ПР на засоби, що впливають на нервову систему

Фарм. група	Кількість випадків
Психолептичні засоби	144
Анальгетики	59 (ненаркотичні – 53)
Анестетики	59 (місцеві – 50)
Психоаналептики	49
Протиепілептичні засоби	17
Інші засоби, що діють на нервову систему	16
Разом	344

Найчастіше виникнення ПР спостерігалось протягом першої доби від початку застосування підозрюваного ЛЗ. Це пояснюється тим, що більшість ПР були реакціями гіперчутливості. Доволі рідко ПР були наслідком кумулятивного ефекту, крім того, тривале застосування ЛЗ супроводжується розвитком адаптаційних механізмів організму з наступним зменшенням ризику розвитку ПР [11].

Частота випадків ПР також залежить і від способу введення підозрюваного ЛЗ [10]. Найбільш часто ПР на ненаркотичні анальгетики виникали при пероральному та внутрішньом'язовому введенні. Значним чином це зумовлено високим ступенем системного впливу ЛЗ при таких способах введення.

Щодо гендерних особливостей, то ПР у жінок спостерігались в 1,8 рази частіше, ніж у чоловіків. Найбільша кількість ПР ЛЗ розвинулась у дорослих пацієнтів віком від 31 до 60 років і сягала 52,6%.

Однією з популярних груп є анальгетики-антипіретики, які використовують при лікуванні болю голови, зубного болю, міозитах, невралгія, респіраторних інфекціях, грипі та ін. Найчастішими були ПР на метамізол натрію (анальгін), парацетамол та ацетилсаліцилову кислоту, як у «чистому» вигляді, так і в комбінованих препаратах (табл.2).

Таблиця 2. Частота розвитку побічних реакцій анальгетиків-антипіретиків.

Фарм. група	АТС	МНН	Кількість випадків,%
Анальгетики	N02BG	Synmeton	1,9
Анальгетики	N02BA01	Acetylsalicylic acid	1,9
Анальгетики	N02BA51	Acetylsalicylic acid, combinations excl. psycholeptics	15,1
Анальгетики	N02BB02	Metamizole sodium	41,5
Анальгетики	N02BB72	Metamizole sodium, combinations with psycholeptics	3,76
Анальгетики	N02BE01	Paracetamol	22,6
Анальгетики	N02BE51	Paracetamol, combinations excl. psycholeptics	13,2

ПР, що виникли при застосуванні вище зазначених ЛЗ мали алергічний характер – кропив'янка, гіпотензія, набряк Квінке. Всі рапортовані випадки потребували медикаментозної корекції, а у 25% – госпіталізації пацієнтів.

#### **Висновки.**

1. ПР на засоби, що впливають на нервову систему складають 17,6 % від усіх отриманих повідомлень і посідають 3-4 місце в структурі частоти розвитку небажаних реакцій серед фармакологічних груп.

2. Групами ризику у розвитку ПР на анальгетики-антипіретики є жінки і чоловіки віком від 31 до 60 років, хоча у жінок такі реакції зустрічаються в 1,8 рази частіше.

3. Найбільшу кількість ПР зареєстровано на метамізол натрію та комбіновані препарати, що його містять (45,2%) і може бути пояснено як низькими цінами на дані ЛЗ, так і рекламою у засобах масової інформації, яка сприяє безконтрольному самолікуванню.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальше вивчення і аналіз даних про небажані реакції на лікарські засоби, що впливають на нервову систему з метою визначення можливих ризиків їх виникнення та попередження розвитку.



*Література*

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П.Викторова, В.И.Мальцева, Ю.Б.Белоусова. – К.: Морион, 2007. – 240 с.
2. Brinker A. Use of a spontaneous adverse drug events database for identification of unanticipated drug benefits/ A.Brinker, J.Beitz. – Clin Pharmacol Ther, 2002. – V. 71. – P. 99-102.
3. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні (2009) / О.В.Матвєєва, О.П.Вікторов, І.О.Логвіна та ін. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010 – №1-2. – С. 120-127.
4. Змушко Е.И. Медикаментозные осложнения / Е.И.Змушко, Е.С.Белозеров. – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.
5. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. – К.: Морион, 2002. – 352 с.
6. Edwards I.R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management / I.R.Edwards, J.K.Aronson. – Lancet, 2000; 356: 1255-1259.
7. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні (2007 р.). – <http://www.apteka.ua/article/7360>
8. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні: за результатами здійснення фармаконагляду 2010 року / О.В.Матвєєва, О.П.Вікторов, В.С.Бліхар, В.П.Яйченя, І.О.Логвіна // Рациональная фармакотерапія. – 2011. – № 3. – С. 72-83.
9. <http://medprof.org.ua/socialno-ekonomichnii-zakhist/informacija-pro-socialno-ekonomichnu-informaciju-v-galuzi-okhoroni-zdorovja/>
10. <http://www.cochrane.org/researchgate>
11. Викторов А.П. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные проблемы / А.П.Викторов // Новости медицины и фармации. – 2006. – №16(198). – С. 14-16.
12. Медикаментозна хвороба як наслідок впливу лікарських засобів / О.В.Давидович, В.Ю.Приходько, Н.Я.Давидович, М.В.Олійник, Н.О.Масленікова. – <http://rpht.com.ua/article/1219.html>

**ABOUT ADVERSE REACTIONS AND VALUE CRITERIA  
"BENEFIT / RISK" WHEN USING DRUGS THAT AFFECT  
THE NERVOUS SYSTEM**

**(according to reports, registered in Ivano-Frankivsk region  
during 2007-2012)**

**L. M. Sheremeta**

*Ivano-Frankivsk National Medical University; department of pharmacology;  
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2*

*Analysis of 344 reports of adverse reactions to drugs that affect the nervous system, obtained by the regional office of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine in Ivano-Frankovsk region during 2007-2012 was carried out by a number of parameters and found a causal link between the adverse reactions and the use of medicines according to qualitative methods recommended by WHO. Most of the posts (42%) concerned psycholeptic medications, and 17% were aesthetics and analgesics, 14% of cases occurred in the application Psychos, 5% were caused by antiepileptic drugs and another 5% – other means of affecting the nervous system. All these undesirable manifestations of pharmacotherapy are predictable, of which the majority (64%) – not serious and 36% severe, i.e., those that cause a threat to life or prolongs patient hospitalization. In 64.5% of cases of adverse reaction developed on the first day of the drug. Notification of adverse events were obtained from the medical institutions of different types, but as a whole only 30-43% of them warn about adverse events associated with the use of drugs, then the true picture of the problem we have is not the complete picture. When using drugs of this group should carefully consider the risks of adverse reactions to prevent them.*

**Key words:** *drugs adverse effects, preparations influenced upon the nervous system.*

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ  
МЕТОДІВ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІО-ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ  
У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ  
НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНІ ФОРМИ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**С. І. Голотюк<sup>1</sup>, М. І. Гнидюк<sup>1</sup>, В. А. Живецький<sup>2</sup>,  
І. С. Голотюк<sup>2</sup>, С. С. Горошко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет;  
курс онкології; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

<sup>2</sup>Івано-Франківський обласний онкологічний диспансер;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Медична, 17

*Проведено клініко-морфологічне вивчення ефективності неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) та променевої терапії із хеморадіомодифікацією 5-фторурацилом при лікуванні місцево поширеного реку грудної залози. Встановлено, що ефективність НПХТ препаратами антрациклінового ряду вища ніж, за схемою CMF. Проведення ПТ в режимі середніх фракцій у хворих похилого віку, модифікованою сенсibilізуючими дозами 5ФУ, ефективніше класичної ПТ.*

**Ключові слова:** рак грудної залози, неоад'ювантна хіміотерапія, променева терапія, хеморадіомодифікація, 5-фторурацил.

**Вступ.** Рак грудної залози (РГЗ) на сьогоднішній день займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення і характеризується неухильним ростом. Якщо в 1998 році в Україні захворюваність на РМЗ становила 53,7, то в 2010 році – вже 69,8 на 100 тис. жіночого населення. Біля 28% випадків захворювання діагностується в III стадії, яку прийнято позначати терміном місцево-поширений рак грудної залози (МП РГЗ). При РГЗ показник хворих, які не прожили 1-го року, в 2011 р. усе ще залишається високим і становить 11,3% [7].

При МПРГЗ стандартом світової та вітчизняної онкології є застосування неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ), оперативного втручання та ад'ювантної протипухлинної терапії. Показники 5-річної виживаності при МП РГЗ коливаються від 27 до 50% та більшим чином залежать від адекватності проведеної протипухлинної терапії [1, 3, 4, 5]. Метою проведення неоад'ювантного лікування є зменшення розмірів первинної пухлини; визначення чутливості пухлини до цитостатиків з метою планування адекватної ад'ювантної ПХТ [2, 4]. Слід враховувати і те, що на даний час більше 60% хворих РГЗ становлять жінки похилого віку, старше 65 років. В такому віці проведення системної хіміотерапії обмежується наявністю в значній кількості хворих супутньої патоло-

гії печінки, нирок, серця. Вище вказане робить необхідним пошук нових методів проведення нелад'ювантної терапії МП РГЗ, які дозволили б досягти не тільки високої ефективності проведеної терапії, але й забезпечували б низький рівень токсичності. [6]

Використання променевої (ПТ) у комплексному лікуванні РГЗ залишається актуальним, особливо при МПРГЗ у пацієнтів похилого віку. Підвищення ефективності передопераційної ПТ ми бачили в зменшенні тривалості проведення курсу передопераційного лікування, та посиленні девіталізуючого ефекту застосуванням хеморадіомодифікації шляхом доведеного введення 5-фтор урацилу(5-ФУв/в) .

### Матеріали і методи

З метою визначення ролі та місця НПХТ при комплексному лікуванні пацієнтів із РГЗ, проаналізовано перебіг захворювання та результати лікування 285 хворих на РГЗ ІІБ–ІІІ стадії (віком від 32 до 65 років). З метою вивчення ефективності застосування хеморадіомодифікації при нелад'ювантній ПТ, були проаналізовані результати лікування 80 хворих віком 65-76 років із МПРГЗ ІІІ стадії Т2-3 N1-2 Mo, які лікувалися в умовах клінічного мамологічного центру та хіміотерапевтичного відділення обласного клінічного онкологічного диспансеру у 2000-2006 рр. Схеми лікування з використанням нелад'ювантної хіміопрменевої терапії та розподіл хворих на групи, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Схеми лікування хворих на РГЗ з використанням ПТ.

Групи хворих	Стадії	Схеми лікування	К-сть хворих
1	ІІБ-ІІІ	СМФ	85
2	ІІІА-Б	АС. FАС	105
3	ІІБ-ІІІ	Радикальна МЕ	95
4.	ІІІА-Б	ПТ + МЕ	30
5	ІІІА-Б	ПТ + 5ФУ в/в + МЕ	50

Перші 2 групи включали в себе пацієток, у яких комплексне лікування починалося із НПХТ (4 курси з інтервалами у 3 тижні). В третій (контрольній) групі – 95 пацієток – радикальне лікування починалося з радикальна мастектомії. Дві основні групи розрізнялися тим, що одним пацієткам у неoad'ювантному режимі проводили ПХТ за схемою СМФ (1-ша група – 85 хворих), іншим (2-га група – 105 хворих) – ПХТ з препаратами антрациклінового ряду (схеми АС, FАС тощо). Четверту групу склали 30 хворих, яким до операції була проведена тільки ПТ за традиційною методикою фракціонування дози (СВД 40-45 Гр на МЗ та 36-40 Гр на регіонарні зони). До 5 групи увійшли 50 хворих (ПТ + 5 ФУв/в), яким перед сеансом ПТ доведено болусно вводили 250 мг 5-ФУ (курсова

доза 5-ФУ становила сумарно 3,2-3,5 г). Через 40 хвилин після введення цитостатика проводили дистанційну ПТ з двох зустрічних полів щоденно 5 разів на тиждень (РВД 3 Гр, СВД 30-36 Гр).

Після закінчення неоад'ювантної ПТ як в класичному режимі, так і на тлі радіомодифікації 5-ФУ, надавалася перерва у лікуванні до 3 тижнів з метою затихання гострих променевих реакцій та досягнення циторедуктивного ефекту. Мастектомія (МЕ) та післяопераційне лікування проводилися за традиційними методами та схемами ад'ювантної терапії в залежності від ступеня поширеності РГЗ.

Встановлено, що при лікуванні хворих на РГЗ ІІБ стадією – найкращі показники 5-річної виживаності були в 1-й групі –  $86,84 \pm 5,7\%$ . У 2-й групі, де застосовувались препарати антрациклінового ряду, 5-річна виживаність становила  $82,35 \pm 8,1\%$  ( $P_{1-2} > 0,05$ ). Показники контрольної групи були найгіршими –  $77,55 \pm 4,1\%$  ( $P_{1-К} > 0,05$ ). Таким чином, при РГЗ ІІБ стадії доцільно застосовування НПХТ за схемою CMF, яка може бути ефективною при низькому та проміжному ризику захворювання та зниженні ризику кардіотоксичності хіміопрепаратів, особливо у хворих із МПРГЗ похилого віку. У випадках високого ризику поганого прогнозу захворювання лікування необхідно починати із використанням препаратів антрациклінового ряду.

У пацієток з РГЗ ІІІ стадії найкращі результати лікування відмічені в групі з використанням в неоад'ювантному режимі антрациклінів (5-річна виживаність становила  $65,33 \pm 7,3\%$ ). Слід відзначити, що при застосуванні схем ПХТ з використанням препаратів антрациклінового ряду частота об'єктивної відповіді пухлини на лікування була значно вищою.

Оцінка результатів лікування в групі із застосуванням 5 ФУв/в проводилась за параметрами зменшення пухлини, визначення об'ємної частки життєздатної пухлинної паренхіми (ОЧЖПП) [8].

При застосуванні ПТ на тлі 5-ФУв/в повна регресія пухлини виявлена у 4 хворих (8,0%), виражена регресія (зменшення пухлини на 50% при клініко-сонографічному дослідженні та ОЧЖПП у межах 10-14%) – у 14 хворих (28,0%), часткова регресія (зменшення пухлини на 30% при ОЧЖПП у межах 15-20%) – 20 хворих (40,0%). При застосуванні лише передопераційної ПТ за традиційною методикою така патоморфологічна картина визначалась в 5,8%, та 21,3 та 38,3% випадків відповідно (табл.2).

Результати морфометричних досліджень свідчать, що кожний із застосованих методів ПТ чинив виражену протипухлинну дію, оскільки резидуальний вміст структурно збережених пухлинних клітин після їх застосування був вірогідно меншим, ніж в контрольній групі (табл.3).

Кращі показники девіталізації пухлини отримано в групі з комбінацією ПТ та 5-ФУ, завдяки якому показник ОЧЖПП в пухлині був вірогідно меншим.

Віддалені результати лікування МПРГЗ в залежності від методів протипухлинної терапії представлені в таблиці 4.

Таблиця 2. Ступені регресії пухлини у хворих на РГЗ при застосуванні ПТ ізольовано та на тлі хеморадіомодифікації 5-фторурацилом.

Ступінь регресії	Ізольована ПТ		ПТ+5-ФУв/в	
	К-сть хворих	%	К-сть хворих	%
Повна регресія	2	5,8	4	8,0
Виражена регресія	6	21,3	14	28,0
Часткова регресія	12	38,3	20	40,0
Стабілізація процесу	10	34,6	12	24,0
Всього	30	100	50	100

Таблиця 3. Оцінка лікувального патоморфозу пухлин РМЗ після неoad'ювантної терапії

Методи і схеми лікування	п	ОЧЖПП ( $M \pm m, \%$ )	Р
1. ПТ + МЕ	30	39,4 $\pm$ 2,9	$p_{1-2} < 0,05; p_{1-3} < 0,01$
2. ПТ +5-ФУв/в + МЕ	50	24,5 $\pm$ 3,1	$p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$

Таблиця 4. Вживаність пацієнток без рецидиву і метастазів через 3 роки після закінчення радикального лікування МП РГЗ

Методи лікування	Число хворих	Вживаність хворих	
		Абс.	$M \pm m \%$
1. ПТ + МЕ	30	12	58,2 $\pm$ 9,4
2. 5-ФУв/в+ПТ + МЕ	50	33	66,9 $\pm$ 8,4
Всього:	80		

Отримані результати вказують на те, що кращими виявились результати при застосуванні ПТ в режимі середніх фракцій із застосуванням хеморадіомодифікації 5 ФУ, ніж у пацієнток, яким ПТ застосовували традиційним методом.

Слід також відзначити існування зворотної взаємозалежності між ступенем лікувального патоморфозу і вираженістю клінічного ефекту лікування, що ілюструють віддалені результати лікування хворих окремими методами протипухлинної терапії

**Висновки.**

1. При МП РГЗ ІІБ стадії у хворих категорії низького та проміжного ризику та хворим похилого віку достатньо застосовувати в неоад'ювантному режимі схему СМФ, при визначенні поганого прогнозу захворювання бажано застосування схем з препаратами антрациклінового ряду. У пацієнток ІІА-ІІБ стадії комплексне лікування доцільно розпочинати з НПХТ із застосуванням схем з препаратами антрациклінового ряду. Проведення НПХТ дозволяє отримувати інформацію про чутливість пухлини до цитостатиків і, таким чином, уникнути неефективної ад'ювантної терапії.

2. Ефективність ПТ в режимі середніх фракцій, модифікованої сенсибілізуючими дозами 5-ФУ, введеного довенно, вища від ефективності класичної променевої терапії.

3. Використання ПТ із хеморадіомодифікацією 5 ФУв/в значно пригнічує проліферативну активність пухлин та поліпшує результати класичного методу ПТ на 16% і може бути альтернативою, оскільки має значний економічний ефект та зменшує перебування хворих в лікарні порівняно із традиційними методами неоад'ювантної хіміопроменевої терапії хворих МПРГЗ похилого віку.

***Література***

1. Гарбуков Е.Ю. Неоад'ювантна химиотерапия при раке грудной железы / Е.Ю.Гарбуков, Е.М.Слонимская, И.А.Красулина // Сибирский онкол. журн. – 2005. – Вып.2. – С. 14.
2. Неоад'ювантное лечение рака грудной железы / Р.В.Донских, В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов и др. // Маммология. – 2007. – Вып.1. – С. 34-38.
3. Опухоли грудной железы: Учебное пособие / Ю.В.Думанский, А.В.Борота, Н.Г.Семикоз и др. – Донецк, 2008. – 87 с.
4. Семиглазов В.Ф. Неоад'ювантное и ад'ювантное лечение рака грудной железы / В.Ф.Семиглазов. – Москва, 2008. – 288 с.
5. Татарченко А.С. Использование различных схем неоад'ювантной полихимиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком грудной железы / А.С.Татарченко, В.В.Великая // Сибирский онкол. журн. – 2009. – Прил.1. – С. 193-194.
6. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И.Тарутинов и др. – Киев, 2006. – 415 с.
7. Рак в Україні 2010-2011р.р. / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2012. – №13. – С. 1-8.
8. Якимова Т.П., Таран Н.М / УРЖ. – 1995. – №3. – С. 223-227.

---

**COMPARISON OF THE EFFICACY OF NEOADJUVANT  
CHEMO-RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS  
WITH LOCALLY ADVANCED FORMS OF BREAST CANCER**

**S. I. Golotiuk<sup>1</sup>, I. S. Golotiuk<sup>1</sup>, M. I. Gnudjuk<sup>2</sup>,  
V. A. Zhyvetskiy<sup>2</sup>, S. S. Goroshko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Ivano-Frankivs'k National Medical University; Course of oncology;  
76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

<sup>2</sup>*Ivano-Frankivs'k regional dispensary of oncology;  
76018, Ivano-Frankivs'k, Medychna str., 17*

*A clinical and morphological study of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and rhythms of radiation therapy with chemoradiomodification by 5-fluorouracil in the treatment of locally advanced breast cancer patients was conducted.*

*Neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines of the CMF scheme and radiation therapy in medium fractions modified by sensitizing doses of 5FU shown to be effective and have higher efficiency than classic radiation therapy.*

**Key words** : breast cancer, radiotherapy, neoadjuvant chemotherapy , chemoradiomodification, 5-fluorouracil.



УДК: 616.351-006-022-089

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ

**Т. І. Терен**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
курс онкології; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*Згідно кооперованого дослідження обстежено та проліковано 90 хворих на резектабельний рак ободової кишки. Розроблено спосіб лікування I-III стадій раку ободової кишки, який передбачає застосування на доопераційному етапі хіміопроменевої терапії. Використання апробованого способу комплексного лікування резектабельного раку ободової кишки у випадку поширення пухлинного процесу  $T_{3-4}N_0M_0$  збільшує 5-ти річне виживання на 13,33%, а також дозволяє уникнути місцевих рецидивів пухлини.*

*Апробована комбінація застосування 5-фторурацилу й інтенсивно-концентраційного гама-опромінення в неоад'ювантному режимі мала пряму девіталізуючу дію, забезпечивши 4 і 5 ступені лікувального патоморфозу у 46%, а 3 ступінь у 25,58% випадків. Застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії може бути рекомендоване для включення її до стандартів лікування хворих на рак ободової кишки.*

**Ключові слова:** рак ободової кишки, неоад'ювантна хіміопроменева терапія.

**Вступ.** Важлива роль хірургічного методу у лікуванні злоякісних пухлин ободової кишки зберігається. Однак після радикального видалення пухлини протягом перших 3-5 років не менше ніж 50% хворих помирає внаслідок віддалених метастазів і рецидиву захворювання [3]. Отже, враховуючи це можна стверджувати, що на момент виявлення первинної пухлини у багатьох хворих уже були мікрометастази. Відомо, що можливість метастазування з'являється з початком ангиогенезу пухлини. В регіонарній та периферійній крові хворих на рак ободової кишки циркулюють ракові клітини, кількість яких зростає під час хірургічного втручання. Ефективною на даний час виявилася доопераційна хіміопроменева терапія на прикладі раку прямої кишки [2; 4].

Виходячи із зазначеного є актуальним пошук шляхів оптимізації лікування хворих на резектабельний рак ободової кишки. За мету кооперованого дослідження було покладено вивчення ефективності доопераційної хіміопроменевої терапії з використанням 5-ти денного курсу 5-фторурацилу з одночасною дистанційною  $\gamma$ -променевою терапією.

Узагальнених рекомендацій щодо необхідності застосування хіміотерапії та променевого лікування в неоад'ювантному режимі не було прийнято [1; 7; 9].

В якості стандарту прийнято застосування у випадку метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та поширення захворювання T<sub>3-4</sub>, післяопераційної ХТ [5; 6; 8]. Найбільш перспективним в плані підвищення ефективності лікування хворих на РОК II-III стадій є застосування спеціальних антибластомних методів на доопераційному етапі. Такий висновок узгоджується із загальноприйнятими у світовій практиці реалізації головного онкологічного підходу до лікування це дотримання принципів абластики.

**Мета дослідження:** вивчити ефективність неоад'ювантної хіміо-променевої терапії з використанням 5-фторурацилу та дистанційної променевої терапії для покращення віддалених результатів лікування у хворих на резектабельний рак ободової кишки.

**Матеріали і методи дослідження.**

Коопероване дослідження хворих на резектабельний рак ободової кишки (РОК) виконане на базах КЛПЗ «Донецький обласний протипухлинний центр» та Івано-Франківського обласного онкологічного диспансеру впродовж 7 років (2001-2008 роки).

Діагностику та лікування хворих проводили відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на РОК. Діагноз захворювання виставлявся на підставі гістологічного дослідження біопсійного матеріалу пухлини, поширення об'ємного процесу за системою TNM.

Був проведений скринінг і рандомізація хворих на рак ободової кишки – залежно від призначеного лікування: I група: хворі на резектабельний РОК, які отримували курс неоад'ювантної хіміо-променевої терапії з наступним хірургічним лікуванням та ад'ювантною хіміотерапією за показаннями – 43 пацієнти; II група: хворі на резектабельний РОК, яким проведено хірургічне лікування та АХТ за показаннями – 47 пацієнтів.

Критеріями включення хворих у дослідження були: первинно неліквований РОК з гістологічно підтвердженим діагнозом, I-III стадія захворювання; обов'язковою була письмова згода пацієнта у визначеному порядку на проведення апробованих методів лікування.

Критеріями виключення хворих були: вік понад 65 років, первинно множинне ураження товстої кишки; ускладнений перебіг РОК; супутня патологія, що суттєво впливає на стан хворого; віддалене проживання, що утруднює регулярне обстеження хворого. Неоад'ювантна хіміо-променева терапія хворих на РОК передбачала внутрішньовенне введення 5-ФУ (500 мг/м<sup>2</sup>) краплинно з тривалістю інфузії 2 години; через 4 години – сеанс передопераційного дистанційної  $\gamma$ -опромінення пухлини дозами по 5 Гр. Блоки неоад'ювантної хіміо-променевої терапії викону-

вались щоденно 5 днів поспіль. При цьому хворий отримував до 5,0 г 5-ФУ та променеви терапію до сумарної дози 25 Гр. Оперативне втручання проводилось на 6-й день від початку неоад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Потреба у ад'ювантній хіміотерапії оцінювалась після дослідження лімфатичних вузлів, отриманих під час оперативного втручання та інтраопераційного аналізу поширення первинного пухлинного процесу. Величина T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> та ураження регіонарних лімфатичних вузлів була показаннями для застосування післяопераційної хіміотерапії – 4 цикли стандартної хіміотерапії першої лінії – 5-ФУ (450 мг/м<sup>2</sup>) з 1-го по 5-й день у поєднанні з лейковорином (20 мг/м<sup>2</sup>) внутрішньовенно струменево з 1-го по 5-й день з інтервалами між введеннями 3 тижні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Усього обстежено 90 хворих на РОК. Середній вік обстежених хворих становив 53 роки.

Аденокарцинома була найпоширенішою серед злоякісних епітеліальних пухлин товстої кишки (88,89±3,45%) усіх ракових пухлин кишки. Найчастіше діагностувались високо та помірно диференційовані форми аденокарциноми, відповідно у 54,44±5,25% і в 24,44±4,53% пацієнтів I та II груп. Муцинозний рак визначався у 8,89%±3,00% пацієнтів, а перснеподібноклітинний рак зустрічався у 2,22±1,55% хворих, зазвичай, у осіб молодого віку. За гістологічною характеристикою пухлин вибірка пацієнтів обох груп є рівномірною.

Переважає локалізація пухлини у хворих I групи – це сигмоподібна кишка (65,12±7,27%), що достовірно частіше, ніж у II групи (27,66±6,52%; p<0,001). У 16,28±5,63% хворих I групи об'ємний процес визначався у сліпій кишці проти 10,64%±4,50% пацієнтів II групи (p<0,05). Натомість у поперечній ободовій кишці та селезінковому куті пухлини діагностовані з майже однаковою частотою (6,98±3,89% і 6,38±3,56%) та (6,98±3,89% і 8,51±4,07%). Загалом у пацієнтів обох груп частіше діагностували пухлини сигмоподібної кишки (45,55±5,25%), сліпої кишки (13,33±3,58%) та висхідного відділу ободової кишки (12,22±3,45%). Пухлини інших відділів ободової кишки діагностовано достовірно рідше.

Питома вага пухлин, які проростали всі шари стінки кишки та поширювалася на вісцеральну очеревину, склала відповідно у I групі 86,05±5,29% та 68,08±6,80% випадків. Поширення первинної пухлини в межах м'язової і субсерозної оболонки зустрічалось достовірно частіше у пацієнтів II групи (27,66±6,52% проти 9,30±3,21%; p<0,05). У переважної більшості пацієнтів обох груп на момент госпіталізації даних за ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N<sub>0</sub>) не було: I група – 67,44±7,15% та II група – 72,24±6,52% (p>0,05). У четвертини пацієнтів, які отримували НХПТ, виявили ураження лімфатичних вузлів уздовж

регіонарних судин ( $23,26 \pm 6,44\%$ ), однак вірогідної відмінності від пацієнтів, оперованих без доопераційного лікування, нами не встановлено.

Об'єм і характер хірургічного втручання з приводу раку ободової кишки залежав від локалізації, стадії, наявності чи відсутності ускладнень хвороби, а також загального стану хворого.

Майже з однаковою частотою (див. таб.1) проводились правобічна геміколонектомія ( $36,67 \pm 5,08\%$ ) та резекція сигмоподібної кишки ( $33,33 \pm 4,97\%$ ). У пацієнтів I групи частіше виконувалась резекція сигмоподібної кишки (у  $51,17 \pm 7,62\%$  випадків), а майже в половини пацієнтів II групи – правобічна геміколонектомія ( $46,81 \pm 7,28\%$ ). Лівобічна геміколонектомія була виконана у  $16,67 \pm 3,93\%$  хворих, у тому числі у I групі –  $6,97 \pm 3,86\%$  і в II групі –  $25,53 \pm 6,36\%$ . Майже з однаковою частотою виконана резекція поперечно-ободової кишки у пацієнтів обох дослідних груп, відповідно, у  $16,28 \pm 5,53\%$  (I група) та  $10,64 \pm 4,50\%$  випадків (II група).

Результати дослідження свідчать, що неоад'ювантна хіміопроменева терапія не викликала суттєвого погіршення показників периферичної крові та функціонального стану печінки і нирок. Пацієнти I групи отримали стандартне радикальне лікування в такому ж об'ємі та терміні, як і пацієнти II групи, тобто компоненти запропонованої антибластичної терапії не ускладнили передопераційної підготовки.

Ранній післяопераційний період у пацієнтів обох груп не мав достовірних клінічних та лабораторних відмінностей після операції.

За показаннями, враховуючи поширення пухлини, 41 хворому I групи та 45 хворим II групи проведена стандартна АХТ. За показниками гемограми суттєвих відмінностей у пацієнтів не виявлено. Після повного курсу АХТ незначно зростали показники цитолізу гепатоцитів, однак зміни мали тимчасовий характер, не вимагали спеціальної медикаментозної корекції і не впливали на віддалені результати лікування.

Таким чином, неоад'ювантна хіміопроменева терапія не тільки забезпечувала принципи атибластики, як компонента радикального лікування, але й була малотоксичною та безпечною, тобто її застосування не впливало на термін та об'єм оперативного лікування резектабельного раку ободової кишки і перебіг раннього післяопераційного періоду.

Серед пацієнтів з резектабельним раком ободової кишки обох груп спостерігалися ускладнення в ранньому післяопераційному періоді. У пацієнтів I групи, які перед операцією отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію, інтраопераційних ускладнень не було. В I пацієнта II групи перебіг операції ускладнився розривом капсули селезінки. Таке ускладнення було обумовлене технічними труднощами, оскільки пухлина локалізувалась у ділянці селезінкового кута ободової кишки. Виявлено у 2 пацієнтів I групи ( $4,65\%$ ) та у 1 хворого II групи ( $2,13\%$ ) формування параколичного інфільтрату в ранньому післяопераційному періоді. У 1 пацієнта II групи діагностували анастомозит через 8 днів

після оперативного втручання, в подальшому накладено трансверзостому. Таке ускладнення як неспроможність швів анастомозу, відмічалися, відповідно в 2 випадках у II групі хворих. В цілому, у  $95,35 \pm 3,21\%$  пацієнтів I групи та у  $89,36 \pm 4,50\%$  пацієнтів II групи післяопераційний період минув без ускладнень.

Шляхом морфологічного дослідження РОК після застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії виявлено виразні деструктивні зміни практично в усіх зонах пухлини при G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>, що в подальшому призводило до дифузного склерозу. Привертав увагу факт прогресивного зменшення об'ємної долі резидуальних ділянок пухлинної паренхіми, що мали морфологічні ознаки життєздатності в досліджуваному масиві диференційованих карцином.

За умови морфологічної структури пухлинної тканини за типом муцинозного, перснеподібноклітинного раку та недиференційованої аденокарциноми лікувальний ефект був мінімальним (поганим або несуттєвим).

Отже, за якісними і кількісними показниками лікувального патоморфозу, індукованого неоад'ювантною хіміопроменевою терапією, можна стверджувати, що при високо- та помірнодиференційованих аденокарциномах ободової кишки створюються реальні умови для абластики хірургічного втручання. Аналіз віддалених результатів лікування у хворих на резектабельний рак ободової кишки після застосування різних способів радикального лікування продемонстрував задовільний рівень виживання пацієнтів, включених у дослідження порівняно з існуючими сучасними літературними даними.

Ретроспективна оцінка віддалених результатів у обстежених хворих свідчила, що 3 роки мали можливість прожити  $80,40 \pm 6,24\%$  хворих I групи та  $78,20 \pm 6,11\%$  хворих II групи; 5 років, відповідно,  $74,50 \pm 7,03\%$  хворих I групи та  $69,00 \pm 7,37\%$  з II групи.

Аналіз показників віддаленого виживання за групами демонструє практично повну їх ідентичність. З одного боку це дозволяє стверджувати про відсутність негативних чинників для віддаленого виживання при використанні неоад'ювантної хіміопроменевої терапії, з іншого боку – робить очевидним той факт, що доповнення оперативного втручання методами неоад'ювантного та ад'ювантного лікування не погіршує радикалізм втручання.

Серед 90 осіб з резектабельним РОК, залучених у дослідження, на момент аналізу матеріалу померло 25 пацієнтів (27,78%). Залежно від виду застосованого лікування серед 43 пацієнтів, які отримували НХПТ, хірургічне лікування та, за потребою, АХТ, померло 10 хворих (23,26%) та серед пацієнтів II групи, пролікованих за схемою: хірургічне лікування та, за потребою, ад'ювантна хіміотерапія – померло 15 осіб (31,91%).

У пацієнтів, які отримували доопераційний курс опромінення з одночасним введенням 5-ФУ, летальність мала пряму залежність від по-

ширення первинної пухлини (T) та наявності ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N). Упродовж першого року помер 1 пацієнт I групи з характеристикою пухлинного процесу  $T_{3-4}N_3M_0$ . У II групі впродовж першого року померло 2 хворих, відповідно, з пухлинним процесом ( $T_{3-4}$ ) та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів  $N_3$ . Смертність хворих прогресивно зростала з поширеністю первинного процесу, досягала максимуму при  $T_4$ , особливо на 2-му та 3-му році захворювання. Таку ж залежність ми простежуємо при збільшенні метастатичного ураження регіонарних колекторів (критерій N).

Найвище виживання спостерігалось при I стадії ( $T_{1-2}N_0M_0$ ), не залежно від отриманого лікування. За умов ПА стадії при застосуванні неoad'ювантної терапії впродовж 5-ти років летальних випадків не спостерігалось, а при ПВ стадії за вказаний період померло 5 хворих. У пацієнтів II групи, які лікувалися за схемою «радикальне хірургічне втручання + ад'ювантна хіміотерапія» при стадії ПА виживання становило  $57,14 \pm 18,70\%$ . Найменше виживання спостерігається при III стадії пухлинного процесу, однак треба відзначити, що цей показник не відрізняється від аналогічних літературних даних.

Простеживши залежність виживання хворих на резектабельний РОК від гістологічної будови та ступеня диференціації ми встановили, що у пацієнтів I групи при диференціації аденокарциноми помірного та високого ступеня показник виживання становив  $85,71 \pm 5,92\%$ ; слизоутворюючому раку –  $20,00 \pm 17,89\%$ ; низько- і недиференційовані форми були представлені в одиничному випадку, пацієнт помер до 2 років. У пацієнтів II групи, відповідно, при помірному та високому ступенях диференціації аденокарциноми показник виживання становив  $72,22 \pm 7,47\%$ ; низько- і недиференційованих формах –  $66,67 \pm 19,24\%$  та при слизоутворюючому раку із 3 хворих один помер до 2 років та два пацієнти померло до 3 років. Одержані результати зайвий раз аргументують доцільність та безпечність НХПТ у хворих на резектабельний РОК молодого віку, з поширенням пухлинного процесу стадією I-ПВ за умови виявлення диференційованої аденокарциноми. Такий метод дійсно підвищує абластичність лікування і збільшує шанс виживання хворих.

Дослідження показників безрецидивного періоду засвідчило, що у хворих зі ступенем поширення пухлинного процесу  $T_{3-4}N_0M_0$  у I групі в період спостереження до 1 року показник виживання вищий, ніж в II групі на  $\Delta 2,13\%$ , через 2 роки – на  $\Delta 6,22\%$ , через 3 роки – на  $\Delta 8,45\%$  та через 5 років – на  $\Delta 13,33\%$ .

### **Висновки**

1. Запропонований новий метод лікування хворих на резектабельний рак ободової кишки, який ґрунтується на застосуванні у якості неoad'ювантних засобів, введення 5-фторурацилу та променевої терапії з

наступним хірургічним лікуванням та за показаннями проведення ад'ювантної хіміотерапії.

2. З'ясовано, що у пацієнтів, які отримали неоад'ювантну хіміопротеневу терапію не виявлено суттєвого погіршення показників периферичної крові та функціонального стану печінки і нирок; радикальне лікування проведене в такому ж об'ємі та термінах як і пацієнтам, які отримали стандартне хірургічне лікування. Ранній післяопераційний період у пацієнтів обох груп не мав достовірних клінічних та лабораторних відмінностей. Усе це доказує безпечність застосування неоад'ювантної хіміопротеневої терапії в комплексному лікуванні хворих на резектабельний рак ободової кишки.

3. Апробована комбінація 5-фторурацилу й  $\gamma$ -терапії в неоад'ювантному режимі мала пряму девіталізуючу дію (4-5 ступінь лікувального патоморфозу) та спричинила при цьому незворотні зміни у тканинах, представлених високо- та помірнодиференційованою аденокарциномою (4 ступінь – у  $34,87 \pm 7,27\%$  та 5 ступінь – у  $11,63 \pm 4,89\%$ ); у  $25,58 \pm 6,65\%$  хворих із високодиференційованою формою аденокарциноми встановлений 3 ступінь хіміопротеневого впливу. Шляхом патоморфологічного дослідження злякисних пухлин ободової кишки та аналізу лікувального патоморфозу довели ефективність неоад'ювантних методів терапії хворих на резектабельний рак ободової кишки.

4. Показник виживання хворих, які отримували НХПТ у випадках диференціації аденокарциноми помірного та високого ступеня, становив  $85,71 \pm 5,92\%$ . У пацієнтів, які не мали доопераційного лікування, відповідно при помірному та високому ступенях диференціації, аденокарциноми показник виживання складав  $72,22 \pm 7,47\%$ . Передопераційне використання неоад'ювантного хіміопротеневого, радикального хірургічного і, за показаннями, ад'ювантного лікування у хворих на резектабельний рак ободової кишки зі ступенем поширення T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> збільшує 5-ти річне виживання ( $\Delta 13,33\%$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно із групою хворих аналогічного поширення, яким проводилось тільки хірургічне лікування та ад'ювантну хіміотерапію за показаннями.

### *Література*

1. Бердов Б.А. Возможности лучевой терапии в комбинированом лечении рака ободочной кишки / Б.А.Бердов, Л.В.Евдокимов // VII Российская онкологическая конференция, Москва, 25-27 ноября 2003 г. – Москва, 2003 – С. 95-96.
2. Бондарь Г.В. Лекции по клинической онкологии / Г.В.Бондарь, С.В.Антипова – Луганск: ОАО «Луганская областная типография», 2009. – 585 с.
3. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л.Горох [та ін.]. – Київ, 2009. – Вид.№11.– 123 с.

4. Вінник Ю.О. Безпосередні результати лікування хворих на рак прямої кишки з застосуванням неoad'ювантної хіміотерапії та променевої терапії / Ю.О.Вінник, Л.П.Чибісов // Клінічна хірургія. – 2001. – №1. – С. 31-33.
5. Давыдов М.И. Новые подходы в комбинированном лечении рака / М.И.Давыдов, В.А.Нормантович. – Москва: Медицина, 2003. – 219 с
6. Колесник Е.А. Адьювантное лечение рака толстой кишки / Е.А.Колесник // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2009. – №1/2. – С. 3-4.
7. Комбіноване лікування хворих на рак ободової кишки / [С.О.Шалімов, О.І.Євтушенко, Д.В.Мясоєдов, В.В.Приймак]. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 167 с.
8. Основные принципы и реабилитация интенсивной лучевой и фармаколучевой терапии онкологических больных / В.М.Виноградов, И.В.Василевская, И.Е.Исаева [и др.]. // Вопросы онкологии. – 2003. – Т.49, №5. – С. 664-667.
9. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130 / J.A.Martenson, C.G.Willett, D.J.Sargent [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22 (16). – abs. 3277.

## APPLICATIONS PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RESECTABLE COLON CANCER

**T. Teren**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; Course of oncology;  
76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2*

*According cooperative study examined and treated 90 patients with resectable colon cancer. A method of treatment of stages I-III colon cancer, which includes use of the preoperative stage chemoradiotherapy. Using proven method of complex treatment of resectable colon cancer in the case of spread of tumor T3-4N0M0 increases 5-year survival rate to 13.33%, and also prevents local recurrence of the tumor.*

*Tested combination application of 5-fluorouracil and intense concentration of gamma-irradiation neoadjuvant mode direct effect, providing 4 and 5 degrees pathomorphosis treatment in 46% and grade 3 in 25.58% of cases. The use of neoadjuvant chemoradiotherapy may be recommended for inclusion to the standard treatment of patients with colon cancer.*

**Key words:** cancer of Colon, neoadjuvant chemoradiation therapy.



**ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЗМІН ОКЛЮЗІЙНИХ КОНТАКТІВ  
У ПАЦІЄНТІВ, ОРТОПЕДИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЯКИМ,  
ПРОВЕДЕНО ЧАСТКОВИМИ ЗНІМНИМИ  
ПЛАСТИНКОВИМИ ПРОТЕЗАМИ**

**В. М. Штурмак**

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра  
стоматології факультету післядипломної освіти;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2  
тел. 098-607-8722; e-mail: vasyshsturmak@yahoo.com*

*У статті представлені результати динаміки клінічного дослідження оклюзійних контактів зубів у пацієнтів ортопедичне лікування, яким було проведено частковими знімними пластинковими протезами, виготовленими загальноприйнятим та удосконаленим способами. Для цього було проведено ортопедичне лікування та подальше клінічне спостереження 60 пацієнтам з частковими дефектами зубних рядів, ускладнених хронічним генералізованим пародонтитом I та II ступеня важкості.*

*Аналізуючи дані оклюзіограм проведених за допомогою апарата T-scan III, було встановлено, що при ортопедичному лікуванні пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості частковими знімними пластинковими протезами, які були виготовлені за удосконаленим способом, де використовували еластичну А-силіконову масу Mikoprep soft, відбувається зменшення негативного впливу даних протезів на тканини пародонта.*

***Ключові слова:** часткові знімні пластинкові протези, оклюзія, пародонт, хронічний генералізований пародонтит.*

***Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.***

Розвиток науково-технічного прогресу дозволяє застосувати комп'ютерні технології для діагностики, профілактики та лікування стоматологічних захворювань. Тому використання апарату T-scan III, який дає можливість визначати характер і порядок виникнення контактів при центральному співвідношенні щелеп, а також відсоткове розподілення жувальної сили як на окремі зуби, так і на зубні сегменти при різних видах ортопедичного лікування, має дуже важливе значення [1, 8]

Так, при ортопедичному лікуванні часткової втрати зубів, частковими знімними пластинковими протезами ми відмічаємо суттєвий їх вплив як на зубощелепну систему, так і на організм в цілому. Згідно з даними досліджень [2, 3, 4], часткові знімні пластинкові протези мають

негативний вплив на тканини пародонту опорних зубів та зубів-антагоністів. Помилки, які закладені в неправильно виготовлених часткових знімних протезах, проявляються перш за все в неточно виведених оклюзійних контактах при неправильному розподілі продуманих напрямків передачі жувального навантаження, в подальшому приведуть до руйнування тканин пародонту опорних зубів. Тому важливість досягнення збалансованої оклюзії для зменшення процесів резорбції підлеглих тканин, розхитуванню опорних зубів та зубів-антагоністів, відіграє важливу роль [3, 7].

Окклюзія – це динамічний біологічний взаємозв'язок компонентів жувальної системи, який регулює контакти зубів між собою в умовах нормальної або порушеної функції. Це завжди комплексна дія з участю жувальних м'язів, скронево-нижньощелепних суглобів та зубів [5].

За загальнопринятими методами під час виготовлення та фіксації часткового знімного пластинкового протезу лікар-стоматолог проводить контроль оклюзійних контактів за допомогою артикуляційного паперу, восків, або відбиткових мас [6, 8]. Отримані оклюзіограми є інформативними методами діагностики оклюзійних контактів. Проте наведені методи діагностики неможливо використати для визначення порядку виникнення надконтактів в зубному ряді у часовому проміжку, а також для визначення залежності площі зубних контактів та сили, яка діє на дані контакти. При корекції надконтактів стоматологи в більшості звертають увагу на контакти із більшою площею, а менші контакти практично ігноруються, проте не завжди на більшу контактну площу діє більша жувальна сила [7].

Використання апарата T-scan III, який дає можливість визначати характер і порядок виникнення контактів при центральному співвідношенні щелеп, а також відсотковий розподіл сили як на окремі зуби, так і на зубні сегменти, має дуже важливе значення [5, 6, 7, 8].

Тому при плануванні відновлення зубних рядів частковими знімними пластинковими протезами необхідно урахувати як і ступінь ураження тканин пародонту, так і конструктивні особливості самих знімних протезів, які значним чином впливають на вибір лікувальної тактики та подальшого протікання захворювання [10-11].

**Мета дослідження.** Метою дослідження було вивчення динаміки змін розподілу сили оклюзійних контактів за допомогою апарата T-scan III у пацієнтів з частковими дефектами зубних рядів, ускладнених хронічним генералізованим пародонтитом I і II ступеня важкості, при ортопедичному лікуванні частковими знімними пластинковими протезами виготовленими різними способами.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено обстеження та ортопедичне лікування частковими знімними пластинковими протезами, які були виготовлені загальноприйнятим та удосконаленим способами 60 пацієнтам з хронічним генералізованим пародонтитом I і II сту-

пенів важкості. Пацієнти були розділені на три групи. Перша група – 20 пацієнтів, яким було виготовлено часткові знімні пластинкові протези за загальноприйнятим способом. Другій і третій групі було виготовлено часткові знімні пластинкові протези за удосконаленим способом. (Деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб виготовлення знімних пластинкових протезів» Пат. Україна 19 UA, A61C5/00, № 54799A. Заяв. 16.04.2002. Опуб. 17.03.2003р. бюлетень № 3). Перевага даного способу полягала в тому, що навколо штучних зубів створюють еластичний прошарок, товщина якого залежить від ступеня рухомості зубів антагоністів. Еластичний прошарок служить рівномірному перерозподілу жувального тиску від зубів антагоністів на штучні зуби протезу, з них на еластичну прокладку, яка має амортизуючу дію, а далі на базис протезу, з нього на тканини пародонта опорних зубів і в зворотному напрямку на тканини пародонта зубів антагоністів, що сприяє зменшенню негативного впливу часткових знімних пластинкових протезів на дані тканини. Другу групу склали 20 пацієнтів, яким при виготовленні часткових знімних пластинкових протезів навколо штучних зубів використовували еластичну силіконову масу ПМ-01 (Стома, Харків). Третю групу склали 20 пацієнти, де під час виготовлення часткових знімних пластинкових протезів використовували еластичну А-силіконову масу Mucopren soft (Kettenbach, Germany), яка серед даних матеріалів має найкращу характеристику з'єднання із акриловими пластмасами [2].

В свою чергу, кожен із трьох груп було поділено на дві підгрупи по 10 пацієнтів в кожній. Підгрупу *a* склали пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом I ступеня важкості, підгрупу *b* склали пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості.

Попередньо перед протезуванням всім пацієнтам було проведено терапевтичне лікування тканин пародонта, а саме – професійну гігієнічну чистку зубів та медикаментозну корекцію. Після фіксації протезів всім пацієнтам було надано інформацію та продемонстровано гігієнічний догляд за ротовою порожниною і знімними протезами.

В процесі обстеження визначали динаміку змін відсоткового розподілення оклюзійних контактів проведених за допомогою апарату Tscan III. Клінічна оцінка стану оклюзії проводилась на момент фіксації протезів та через 6, 12 місяців.

#### ***Результати досліджень та їх обговорення.***

Аналізуючи дані оклюзіограм отриманих за допомогою апарату Tscan III у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом I ступеня важкості, ортопедичне лікування, яким було проведено частковими знімними пластинковими протезами, виготовленими загальноприйнятим та удосконаленим способами встановлено, що відсотковий розподіл сили жувального тиску на ліву та праву половину щелеп у всіх трьох групах був практично однаковий (табл.1).

При вивченні показників оклюзіограм у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, які були протезовані частковими знімними пластинковими протезами, виготовленими загальноприйнятим та удосконаленим способами, було встановлено, що у вибірці протезованих протезами за удосконаленою технологією де використовували силіконову масу Mukorpen soft, ситуація залишалась найбільш стабільною (табл.2).

Так, за даними таблиці видно, що після фіксації часткових знімних пластинкових протезів відсотковий розподіл жувальної сили був практично однаковий у всіх групах. Проте через 6 та 12 місяців даний показник найбільше змінювався у I та II групі тоді як у III групі він залишався стабільним.

Для вивчення динаміки ми провели порівняння показників змін різниці відсоткового розподілу жувальної сили на ліву половину верхньої та нижньої щелеп у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості рис.1.

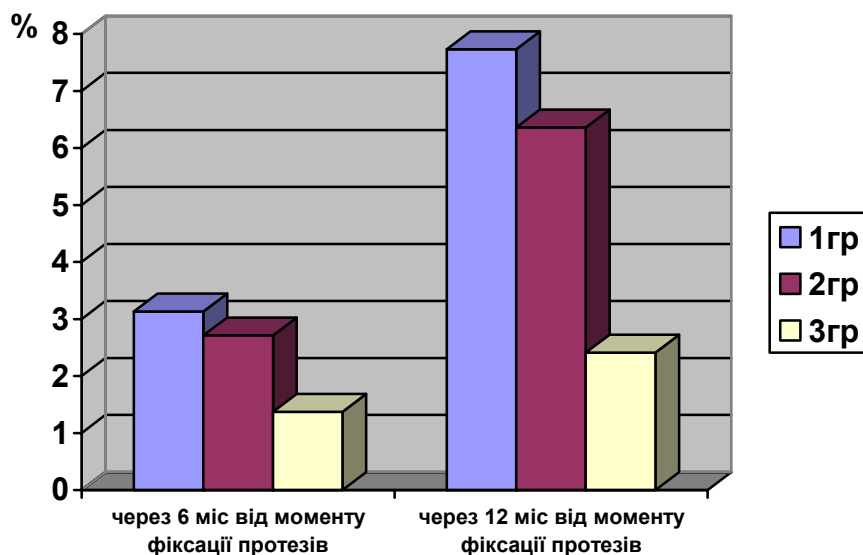


Рис.1. Зміни різниці відсоткового розподілу жувальної сили на ліву половину верхньої та нижньої щелеп у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості, які лікувалися частковими знімними пластинковими протезами

На даному рисунку видно, що різниця зміни відсоткового розподілу жувальної сили визначеної на момент фіксації протезів та через 6 місяців на лівій стороні у пацієнтів I групи становила  $3,13 \pm 0,55$  при  $p > 0,05$ . У пацієнтів II групи даний показник через 6 місяців становив  $2,71 \pm 0,52$  при  $p > 0,05$ . У пацієнтів III групи показник різниці зміни відсоткового розподілу жувальної сили визначеної на момент фіксації про-

тезів та через 6 місяців на ліву половину верхньої та нижньої щелеп був найнижчий і становив  $1,37 \pm 0,18$  при  $p < 0,01$ . Через 12 місяців у пацієнтів I групи ця різниця становила  $7,73 \pm 1,10$  при  $p < 0,05$ . У пацієнтів II групи даний показник через 12 місяців становив  $6,36 \pm 1,43$  при  $p > 0,05$ . У пацієнтів III групи даний показник через 12 місяців становив  $2,41 \pm 0,45$  при  $p < 0,001$ .

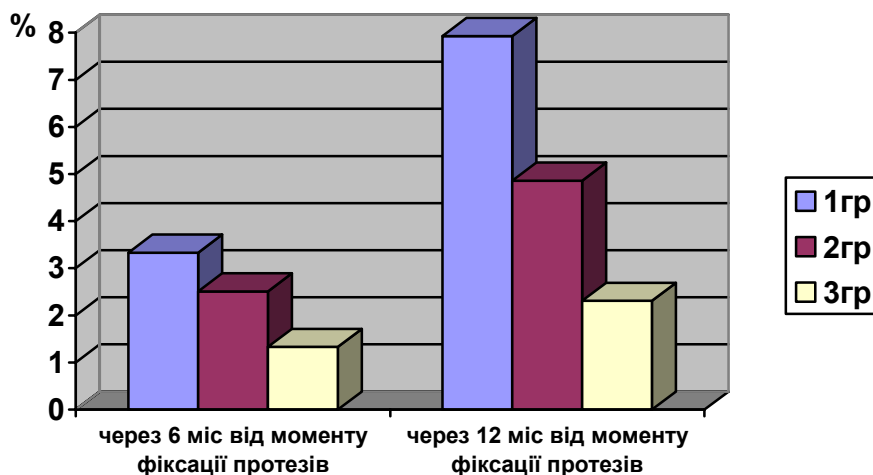


Рис.2. Зміни різниці відсоткового розподілу жувальної сили на праву половину верхньої та нижньої щелеп у пацієнтів з хронічним генералізований пародонтитом II ступеня важкості, які лікувалися частковими знімними пластинковими протезами.

Різниця зміни відсоткового розподілу жувальної сили визначеної на момент фіксації протезів та через 6 місяців на правій стороні у пацієнтів I групи становила  $3,33 \pm 0,58$  при  $p > 0,05$ . У пацієнтів II групи цей показник через 6 місяців становив  $2,51 \pm 0,58$  при  $p > 0,05$ . У пацієнтів III групи показник різниці зміни відсоткового розподілу жувальної сили визначеної на момент фіксації протезів та через 6 місяців на праву половину верхньої та нижньої щелеп, був найнижчий і становив  $1,33 \pm 0,19$  при  $p < 0,01$ . Через 12 місяців у пацієнтів I групи дана різниця на правій стороні становила  $7,93 \pm 1,11$  при  $p < 0,05$ . У пацієнтів II групи даний показник становив  $4,86 \pm 0,95$  при  $p < 0,05$ . У пацієнтів III групи даний показник через 12 місяців становив  $2,31 \pm 0,47$  при  $p < 0,001$ .

### Висновки.

1. Ортопедичне лікування часткової втрати зубів при хронічному генералізованому пародонтиті II ступеня важкості частковими знімними пластинковими протезами, які були виготовлені за удосконаленою технологією, де використовується раціональний розподіл жувального тиску, сприяє зменшенню прогресування цього захворювання.

2. Позитивна динаміка показників даних оклюзіограм свідчить про обґрунтованість та доцільність виготовлення часткових знімних пластинкових протезів за удосконаленою методикою із використанням еластичної маси Mukoren soft, яка має довготривалу амортизуючу дію при ортопедичному лікуванні пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня важкості.

**Перспективи подальших досліджень.** Обробка та аналіз даних результатів вивчення ЕМГ жувальних м'язів при протезуванні різними видами часткових знімних пластинкових протезів.

### *Література*

1. Caranzas Clinical Periodontology / Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold, Fermin A. Caranza. – 2006. – № 10. – 1286 p.
2. Борчерс Л. Міцність зеднання силіконових прокладок з поліметилметакрилатом / Л. Борчерс // Медичний університет, Ганновер, Німеччина. Новини стоматології. – 2000. – №3. – С. 56-57.
3. Beresin V.E. Распределение и регулирование функциональной нагрузки в частичных съёмных протезах /Victor E. Beresin, Morris Beresin // Стоматолог. – 2000. – №6. – С. 32-33.
4. Mazurat N. Discuss Before Fabricating: Communicating the Realities of Partial Dentur Therapy. Part I: Patient Expectations /Nita M. Mazurat, Randall D. Mazurat //Journal of the Canadian Dental Association. – 2003. – Vol.69, №2. – P. 90-94.
5. Ивен Клинеберг. Окклюзия и клиническая практика / Ивен Клинеберг, Роберт Драгер. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 200 с.
6. Рожко М.М. Ортопедична стоматологія: підручник / М.М.Рожко, В.П.Неспрядько. – К.: Книга-плюс, 2003. – 584 с.
7. Dawson P.E. Functional occlusion: from TMJ to smile design. Vol I st Louis // (MO): Mosby and Co. – 2007. – P. 347.
8. Kerstein R.B. Are Articulating Paper Labelings Reliable Indicators of Occlusal Contact Force? / R.B. Kerstein // Dental Products Reports Technique Guide. – August 2000. – P. 43.
9. Kerstein R.B. A comparison of traditional occlusal equilibration and immediate complete anterior guidance development / R.B Kerstein // Cranio. 1993. – №11(2). – P. 12.
10. Quantitative analysis of occlusal balance in intercuspal position using the T-Scan system / M.Mizui, N.F.abeshima, J.Tosa, M.Tanaka, T.Kawazoe // Int J Prosthodont. – 1994. – № 7. – P. 62-71.
11. Missing the Mark: Accurate Observation of Occlusal Forces / Kerstein, Rober // Advances in CAD/CAM Dentistry. Summer 2008. – Vol.1. №1. – P. 11-13.
12. Determining a Relationship Between Applied Occlusal Load and Articulation Paper Mark Area / Carey Jason, Craing Marc, Kerstein Robert, Radke Jonh // The Open Dentistry Journal. – 2007. – №1. – P. 1-7.

---

**STUDING OF CHANGES DYNAMICS OF OCCLUSION  
CONTACTS IN PATIENTS TREATED BY PARTIAL  
REMOVABLE DENTURES****V. M. Shturmak**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of stomatology  
of postgraduate education faculty; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2;  
ph. 098-607-8722; e-mail: vasylshturmak@yahoo.com*

*This article shows the dynamics of clinical research of the removable dentures produced by various methods. In view of this 124 patients having partial dentition defects complicated by chronic periodontitis of I-II degree of complexity where treated by different types of partial removable dentures and further supervised.*

*While analyzing the occlusion by T-scan III it was found out that in the process of treating the patients having periodontitis of II degree of complexity by partially removable dentures produced by the improved method resulting in usage of Mucopren soft the rapidity of the disease was reduced due to the less negative influence of the mentioned above dentures on the periodontal tissue.*

**Key words:** *improved partial removable denture, occlusion, periodontium, chronic periodontitis .*

## ЗМІНИ СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЗУ ПРЕПАРАТОМ “ЙОДИД-100” ТА $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛОМ

**О. І. Тучак**

*Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра  
фізіології, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Грушевського, 7;  
e-mail: [fiziologia@gmail.com](mailto:fiziologia@gmail.com)*

*В експериментах на лабораторних щурах вивчали вплив  $\alpha$ -токоферолу на стан вільнорадикального окислення ліпідів при комплексній корекції експериментального гіпотиреозу. У результаті дослідження встановлено, що при використанні препарату “Йодид-100” показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) пригнічувались незначним чином. При комбінованій корекції гіпотиреозу “Йодидом-100” та  $\alpha$ -токоферолом відмічалось виражене зниження показників ПОЛ, що, вірогідно, не відрізнялись від аналогічних даних у інтактних тварин. Отримані результати свідчать про доцільність використання  $\alpha$ -токоферолу для комплексної корекції гіпотиреозу.*

**Ключові слова:** *вільнорадикальне окислення ліпідів, гіпотиреоз, корекція,  $\alpha$ -токоферол*

Протягом останніх років спостерігається збільшення захворювань щитоподібної залози, серед яких гіпотиреоз займає провідне місце [9, 10]. Висока частота захворювань щитоподібної залози пов'язана насамперед із погіршенням централізованої йодної профілактики, радіоактивним та промисловим забрудненням, іншими несприятливими факторами довкілля [3]. Зниження функції щитоподібної залози призводить до індукції синтезу вільних радикалів та перекисних сполук, які володіють універсальним механізмом пошкодження у живому організмі [2, 6]. Нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) є важливим аспектом вирішення проблеми корекції патологічних змін при гіпофункції щитоподібної залози [5, 7].

Метою дослідження є вивчення впливу препарату “Йодид-100” у комплексі з  $\alpha$ -токоферолом на стан перекисного окислення ліпідів за умов гіпотиреозу.

**Матеріал і методи дослідження.** Для дослідження були відібрані статевозрілі щури-самці, масою 150-280 г, які були розподілені на наступні групи: 1 дослідна група – тварини з експериментальним гіпотиреозом, який моделювали шляхом додавання до корму мерказолілу (10 мг/100 г маси тіла) протягом 30 днів [4]; 2 дослідна група – тварини з гіпотиреозом, корекцію якого здійснювали препаратом “Йодид-100” (по



50 мг 1 раз на добу додавали до корму щурів на протязі 30 днів) [4]; 3 дослідна група – тварини з гіпотиреозом, які одержували препарат “Йодид-100” у комплексі з  $\alpha$ -токоферолом (20 мг/добу на протязі 30 днів) [9]; контрольну групу складала 20 інтактних тварин.

Функціональний стан щитоподібної залози у тварин усіх дослідних груп оцінювали за рівнем тиреоїдних гормонів у сироватці крові (трийодтироніну –  $T_3$ , тироксину –  $T_4$ ). Систему ПОЛ аналізували за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) [1] та малонового диальдегіду (МДА) [4]. Статистичний аналіз проведено з використанням критерію Стьюдента.

**Результати дослідження й обговорення.** У результаті експерименту в 1-ій дослідній групі, тварини якої одержували мерказоліл, було виявлено значне зниження вмісту йодованих гормонів у сироватці крові (табл.1). Так, вміст  $T_3$  зменшився на 75,23% ( $p \leq 0,05$ ),  $T_4$  на 70,68% ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з контролем. У сечі щурів даної групи зафіксовано сліди йоду (табл.3). Аналіз показників ліпопероксидації виявив виражене зростання вмісту ДК та МДА в сироватці крові тварин з гіпотиреозом (табл.2). Зокрема, за даних експериментальних умов у тварин з йододефіцитом вміст дієнових кон'югатів зріс на 27,92% ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з контрольним показником. Значно збільшився вміст МДА, рівень якого перевищив контрольні дані в 1,81 разів ( $p \leq 0,05$ ), що вказує на виражене посилення процесів ліпопероксидації за умов гіпофункції щитоподібної залози.

У групі тварин, у якій проводилась корекція гіпотиреозу препаратом “Йодид-100” (2-а дослідна група), рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові різко підвищився (табл.1). Вміст  $T_3$  збільшився в 9,69 рази ( $p \leq 0,05$ ), а  $T_4$  – в 11,71 разів ( $p \leq 0,05$ ) перевищив аналогічні показники 1-ї дослідної групи. Про позитивний ефект від корекції йододефіциту свідчить і зростання вмісту йоду в сечі 2-ої дослідної групи до 52,58 мкг/л проти 1-ої дослідної групи. За умов корекції гіпотиреозу “Йодидом-100” показники активності вільнорадикального окислення змінювались неістотно (табл.2). Вміст МДА вірогідно зменшився на 8,26% ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з 1-ою дослідною групою, проте залишився значно вищим від рівня у інтактних тварин. Показник ДК зазнав більш виражених змін і знизився на 9,65% ( $p \leq 0,05$ ) у порівнянні з 1-ою дослідною групою, перевищуючи на 15,58% ( $p \leq 0,05$ ) рівень у інтактних тварин.

У дослідній групі тварин з комбінованою корекцією гіпотиреозу препаратом “Йодид-100” та  $\alpha$ -токоферолом, рівень тиреоїдних гормонів практично наблизився до норми (табл.1). За даних умов активність вільнорадикального окислення помітно знизилась (табл.2). Вміст МДА зменшився на 24,23% ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з 2-ою дослідною групою і перевищив аналогічний показник інтактних тварин на 26,15% ( $p \leq 0,05$ ). Рівень ДК знизився на 15,74% ( $p \leq 0,05$ ) в порівнянні з 2-ою дослідною групою і вірогідно не відрізнявся від вихідного показника.

**Висновки.** При корекції гіпотиреоїдного стану лабораторних тварин препаратом “Йодид-100”, разом з підвищенням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові, відмічається зменшення показників ліпопероксидації. Та необхідно відзначити, що їх рівень ще значно перевищує контрольні результати, що вказує на недостатній вплив монотерапії “Йодидом-100” на процеси вільнорадикального окислення за даних умов.

При комплексній корекції гіпотиреозу препаратом “Йодид-100” та  $\alpha$ -токоферолом паралельно із нормалізацією рівня тиреоїдних гормонів відзначається значне зниження активності системи ПОЛ. Показники ліпопероксидації помітно наблизились до їх рівня у інтактних тварин, зокрема вміст ДК вірогідно не відрізнявся від контрольних даних.

Отже, тільки за умов комбінованої корекції експериментального йододефіцитного гіпотиреозу відзначається найбільш виражена нормалізація показників вільнорадикального окислення ліпідів. Зважаючи на результати дослідження, можна вважати доцільним поєднане застосування “Йодиду-100” та  $\alpha$ -токоферолу для ефективного усунення негативних наслідків впливу активації ПОЛ за умов гіпофункції щитоподібної залози.

Таблиця 1. Вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові щурів з гіпотиреозом та при його корекції ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Трийодтиронін (Т <sub>3</sub> ), мМоль/л	Тироксин (Т <sub>4</sub> ), мМоль/л
Інтактні тварини (n=20)	2,22±0,22	19,54±0,24
1-а дослідна група (n=25)	0,55±0,17* P <sub>1-2</sub> < 0,05	5,73±1,17*
2-а дослідна група (n=25)	5,33±0,83 P <sub>1-2</sub> < 0,05	67,14±13,20 p <sub>1-2</sub> < 0,05
3-я дослідна група (n=25)	3,98±1,03 P <sub>1-2</sub> < 0,05	20,44±3,64 P <sub>1-2</sub> < 0,05

Примітка: \* – P ≤ 0,05 порівняно з інтактними тваринами (тут і в наступних таблицях).

Таблиця 2. Вміст йоду в сечі щурів із експериментальним гіпотиреозом на тлі йододефіциту ( $M \pm m$ )

Дослідні групи	Йод в сечі, мкг/л
Інтактні тварини (n=20)	100,31±8,12
1-а дослідна група (n=25)	1,50±0,02*
2-а дослідна група (n=25)	52,58±7,31* p <sub>1-2</sub> < 0,001
3-я дослідна група (n=25)	48,37±3,55*

Таблиця 3. Вміст показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові щурів з гіпотиреозом та при його корекції ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Показники ПОЛ	
	ДК, Е233/мл/г	МДА мкмоль/мл
Інтактні тварини (n=20)	1,54±0,04*	3,67±0,11
1-а дослідна група (n=25)	1,97±0,06*	6,67±0,41*
2-а дослідна група (n=25)	1,78±0,11	6,11±0,23
3-я дослідна група (n=25)	1,50±0,03*	4,63±0,32

### Література

1. Гаврилов В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б.Гаврилов, А.Р.Гаврилова // Лабораторное дело. – 1988. – № 2. – С. 60-63.
2. Гжегоцький М. Р. Експериментальний гіпотиреоз і особливості окисного метаболізму у крові та тканині міокарда щурів / М.Р.Гжегоцький // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №1-2. – С. 25-27.
3. Каминский А.В. Проблема йодного дефицита в Украине: профилактика у детей, беременных и взрослых / А.В.Каминский, А.Н.Коваленко, Е.В.Теплая // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №6(38). – С. 18-25.
4. Коробейникова Е. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Е.Н.Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – №7. – С. 8-9.
5. Кулимбетов М.Т. Моделирование экспериментального гипотиреоза, обусловленного естественным хроническим дефицитом йода в питании / М.Т.Кулимбетов, М.М.Рашитов, Т.С.Саатов // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – №2(20). – С. 19-23.
6. Панасюк М.Т. Зміни біохімічних показників крові у хворих на гіпо- та гіпертиреоз / М.Т.Панасюк, Е.О.Макєєва, М.Ф.Тимочко // Клінічна фізіологія і біохімія. – 1998. – №4. – С. 61-65.
7. Панішина Н.Г. Стан ліпідної пероксидації при експериментальному гіпотиреозі / Н.Г.Панішина, Н.М.Юрженко, Т.С.Брюзгіна // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т.12, №1 – С. 102-105.
8. Тимченко А.М. Сучасні особливості регіональної поширеності тиреопатології серед населення / А.М.Тимченко // Проблеми ендокринології. – 2003. – №3. – С. 36-45.
9. Фадеев В.В. Диагностика и лечение эутиреоидного зоба: место комбинированной терапии препаратами йода и левотироксина / В.В.Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – №2. – С. 4.

10. Шідловський В.О. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика / В.О.Шідловський, І.М.Дейкало, О.В.Шідловський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 84 с.

**CHANGES OF LIPID PEROXIDATION IN CONDITIONS  
OF CORRECTION OF HYPOTHYROIDISM BY “IODIDE-100”  
DRUG AND  $\alpha$ -TOKOPHEROL**

**O. I. Tuchak**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of physiology  
76018, Ivano-Frankivs'k, Grushevsky str., 2; e-mail: [fiziologia@gmail.com](mailto:fiziologia@gmail.com)*

*In experiments on laboratory rats the influence of  $\alpha$ -tokopherol on the state of organism's free radical oxidation under conditions of complex correction of experimental hypothyroidism has been studied. As a result of investigation it has been determined that under the usage of “Iodide-100” drug the indexes of lipid peroxidation were inhibited insignificantly. In combined correction of hypothyroidism by iodide-100 and  $\alpha$ -tokopherol a significant decrease of lipid peroxidation indexes has been determined and the abovementioned indexes not significantly differed from the analogous data in intact animals. Obtained data testify about the expediency of the usage of  $\alpha$ -tokopherol for the complex correction of hypothyroidism.*

**Key words:** *free radical oxidation of lipids, hypothyroidism, correction,  $\alpha$ -tokopherol.*

# Біологія

УДК 574.2+575.224+614.778

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ ГРУНТІВ М. ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА, ВИЗНАЧЕНІ ЗА ДОПОМОГОЮ ГЕТЕРОЗИГОТНИХ РОСЛИН *NICOTIANA TABACUM* Su/+

Л. Є. Ковальчук<sup>1</sup>, О. С. Ястребова<sup>1</sup>, І. П. Ковальчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”;  
76016, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. +380(342)501248

<sup>2</sup>Кафедра біологічних наук Університету; м. Летбридж (Канада)

Сучасні методи індикації ступеня мутагенного забруднення до-  
вкілля базуються на використанні молекулярно-генетичних змін у  
трансгенних рослин, пророцених на зразках різних ґрунтів. Нами про-  
аналізовано фенотипові прояви мутацій гетерозиготних рослин *Nico-  
tiana tabacum* Su/+, які візуалізуються різними типами плям на листках,  
залежно від інтенсивності забруднення ґрунту. Поява плям на листках  
є результатом пошкодження ДНК в локусі *Su*. Рослини вирощували на  
ґрунтах, забраних з п'яти різних районів міста Івано-Франківська. Об-  
ласті були позначені як чисті: парк імені Т.Г. Шевченка та зелене гос-  
подарство (відповідно ділянки №№ 1 і 2) та забруднені: мікрорайон Па-  
січна, вул. Пулюя та сквер біля ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет» (відповідно ділянки №№ 3, 4 і 5). Встановлено  
найбільшу кількість і загальну площу плям у рослин на ділянці № 3.  
Аналіз індексу інтенсивності мутацій (ІМІ), який відображає відсоток  
площі листка, зайнятої плямами, виявився низьким у рослин, вирощених  
на ґрунті ділянки № 1 і 2, а найвищим у рослин з ділянок №№ 3, 4 і 5.

**Ключові слова:** гетерозиготні рослини *Nicotiana tabacum* Su/+,  
частота мутацій, інтенсивність забруднення ґрунтів

**Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень.** Зростання  
забруднення довкілля мутагенами різної природи зумовлює необхід-  
ність пошуку модельних тест-об'єктів для ідентифікації його інтенсив-  
ності [6]. Використання рослин як біомоніторів зумовлене їх важливою  
функцією в біосфері як продуцентів і джерела живлення багатьох орга-  
нізмів. Незважаючи на те, що рослини володіють складними та різнома-  
нітними механізмами сприйняття, нагромадження, компартментації і  
метаболізму факторів забруднення, вони набувають дедалі ширшого за-

стосування для тестування екологічної чистоти сільськогосподарських і промислових хімічних засобів, харчових добавок, хімічно та радіоактивно забруднених ґрунтів і води [5, 7].

Використання рослинних біосенсорів для встановлення мутагенності довкілля базується на виявленні хромосомних аберацій, особливостей та порушень мітозу в *Allium cepa*, *Tradescantia* та інших рослин, що є зручним предметом цитогенетичних досліджень [8]. Гетерозиготна за геном *Sulfur (Su)* рослина *Nicotiana tabacum* має зручні візуальні прояви мутацій цього гена, що дозволяє успішно застосовувати її для моніторингу забруднень довкілля різної природи [9].

**Мета.** Підвищення ефективності моніторингу ступеня мутагенного забруднення ґрунтів різних районів м. Івано-Франківська за допомогою гетерозиготних за геном *Sulfur (Su)* рослин *Nicotiana tabacum*.

**Матеріали і методи.** Об'єктом дослідження були зразки ґрунтів з різних районів м. Івано-Франківська: хімічно забруднених – Пасічна, вул. Пулюя та сквер біля ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (ІФНМУ), відносно екологічно чистих – парк імені Т.Г. Шевченка та зелене господарство (контроль). На цих зразках вирощували гетерозиготні рослини *Nicotiana tabacum (Su/+)*, які зручні для спостереження фенотипових проявів мутацій, що виникають під впливом мутагенів довкілля. Насіння рослин було люб'язно надано професором Університету м. Летбридж (Канада) Ковальчуком Ігорем Петровичем в рамках спільного наукового проекту.

Наші дослідження базувалися на тому, що, залежно від генотипів, листки рослин *Nicotiana tabacum* мають різне забарвлення: рослини дикого типу (+/+) – зелений колір, гомозиготні рослини (*Su/Su*) – жовті, не фотосинтезуючі. Гетерозиготи (*Su/+*) – фотосинтетично спроможні і мають жовто-зелений фенотип, оскільки мутація *Sulfur(Su)* рослини *Nicotiana tabacum* успадковується за типом неповного домінування. У випадку виникнення мутацій в окремих клітинах гетерозигот *Nicotiana tabacum*, їх можна спостерігати як світлі (“*albino*”) або темні (“*dark green*”) плями на загальному фоні жовто-зелених листків. Відомі поєднання світлих (*Su/Su*) і темних (+/+) плям на листках гетерозигот *Nicotiana tabacum*, так звані “*twin*”-плями [8, 9]. Достовірність результатів досліджень перевіряли за допомогою статистичного аналізу.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Трьохмісячне спостереження динаміки росту *Nicotiana tabacum* на зразках ґрунтів з різних районів м. Івано-Франківська показало поступове збільшення висоти стебла з незначними коливаннями у кожному зразку. Найменші коливання цього показника спостерігалися у рослин, культивованих на зразках ґрунту з клумби на вул. Пулюя. Водночас у цих же рослин зареєстровано найповільніший ріст. При максимальній висоті стебла 50 мм середні значення інтенсивності росту були в 1,9 разів менші, ніж на контрольних зразках ґрунтів. Найкращий ріст *Nicotiana tabacum* виявлено на

зразках ґрунтів із зеленого господарства і скверу ІФНМУ (максимальна висота стебла 91 і 95 мм відповідно). Це може свідчити про насиченість ґрунтів мінеральними речовинами, які забезпечують активну експресію генів росту. Особливості підйому кривих росту *Nicotiana tabacum* на зразках ґрунтів з парку і скверу ІФНМУ подібні за його інтенсивністю. Остання була найвищою у період з 45 по 80 дні вегетації. Найстрімкіший підйом кривої росту *Nicotiana tabacum* на зразках ґрунту із зеленого господарства спостерігався у період з 88 по 118 дні. Крива, що характеризує динаміку росту *Nicotiana tabacum* на зразках ґрунтів з Пасічної, має дві ділянки різкого підйому: 48-64 та 100-125 дні вегетації і дуже подібна до таких на зразках ґрунтів з парку і скверу ІФНМУ до 64 дня вегетаційного періоду.

Дослідженнями діаметру крони *Nicotiana tabacum* на зразках ґрунтів з різних районів м. Івано-Франківська впродовж трьох місяців виявлено подібну тенденцію щодо його збільшення, як і попереднього показника. Між отриманими результатами динаміки росту стебла та крони встановлено сильні позитивні кореляції ( $r > 0,9$ ,  $p < 0,05$ ). Найменші коливання діаметру крони у рослин на зразках ґрунту з клумби по вул. Пулюя можуть бути пов'язані з низькою інтенсивністю їх росту (максимальний діаметр крони 119,5 мм). Підтвердженням вищесказаного є найкращий ріст *Nicotiana tabacum* на зразках ґрунтів із зеленого господарства і скверу ІФНМУ (відповідно максимальний діаметр крони 266 і 250 мм). Повільний ріст *Nicotiana tabacum* на зразках ґрунту з клумби на вул. Пулюя (в 2,2 рази менший, ніж у рослин на контрольних зразках ґрунтів) може бути зумовлений нестачею в них неорганічних речовин, необхідних для підтримання високої швидкості реалізації спадкової інформації [3, 4].

Закономірним продовженням досліджень було вивчення інтенсивності мутаційного фону ґрунтів за терміном, частотою та особливостями виникнення плям на листках *Nicotiana tabacum*. Найраніше плями +/+ з'явилися на листках *Nicotiana tabacum*, вирощених на зразках ґрунту з мікрорайону Пасічна (через  $69,75 \pm 11,46$  днів після посадки), найпізніше плями виявлено на листках *Nicotiana tabacum*, вирощених на зразках ґрунтів з парку і зеленого господарства ( $93,67 \pm 10,04$  і  $95,33 \pm 4,67$  днів росту, відповідно). Проміжне положення займали терміни прояву мутацій гена *Su* на рослинах, культивованих у зразках ґрунту з клумби по вул. Пулюя ( $85,00 \pm 22,00$  дні вегетації), причому останні відзначалися найбільшим діапазоном коливань у різних рослин.

Максимальний індекс (100%) рослин *Nicotiana tabacum* (*Su*+) з плямами зареєстровано при вирощуванні на зразках ґрунтів зеленого господарства і скверу ІФНМУ, мінімальний показник (40%) характерний для ґрунту з клумби вул. Пулюя (табл.). Проміжні величини цього індексу зафіксовано на зразках ґрунтів з Пасічної (80%) і парку (60%). Зростання індексу рослин з плямами на зразках ґрунтів зеленого госпо-

дарства і скверу ІФНМУ корелює з найбільшою інтенсивністю росту рослин на цих зразках ( $r \geq 0,9$ ). Ймовірно, насиченість цих ґрунтів мінеральними добривами сприяє не лише активній експресії генів, але й збільшує частоту зворотних соматичних мутацій. Можна припустити, що у цих ґрунтах є фактори (хімічної чи фізичної природи), які блокують фенотипову реалізацію гена *Su* в деяких клітинах на певних етапах транскрипції, процесингу, трансляції та посттрансляційних змін, оскільки клітини *Nicotiana tabacum* еукаріотичні і характеризуються багатоступеневим і комбінативним механізмом регуляції експресії генетичної інформації [9].

Таблиця. Характеристика плям, які візуалізують мутації на листках *Nicotiana tabacum* (*Su/+*), вирощених на зразках ґрунтів з різних районів м. Івано-Франківська

Місце відбору ґрунтів	Кількість дослідних рослин	Індекс рослин з плямами, %	Кількість листків з плямами на рослину	Кількість плям на рослину	Площа плям на рослину, мм <sup>2</sup>	Індекс інтенсивності мутацій, %
Пасічна	5	80	4,00±1,47	5,25±1,89	248,88±242,8	2,64±2,47
Сквер ІФНМУ	5	100	2,40±0,68	3,20±1,11	6,80±3,16	0,08±0,02
Парк ім. Шевченка	6	60	2,67±0,33	2,67±0,33	2,67±0,33	0,05±0,0
Клумба вул. Пулюя	5	40	2,00±0,0	3,00±0,0	3,25±0,25	0,22±0,04*
Зелене господарство	3	100	4,00±1,15	7,00±2,52	8,33±2,46	0,05±0,0

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контролем

У ході експериментального моніторингу зафіксовано, що кількість листків з плямами на одну рослину найбільша у *Nicotiana tabacum*, вирощених на зразках ґрунтів Пасічної і зеленого господарства (4,00±1,47 і 4,00±1,13 відповідно). У рослин, культивованих на зразках ґрунту з клумби вул. Пулюя, цей показник удвічі менший. Проміжну кількість листків з плямами на рослину виявлено у *Nicotiana tabacum* із зразків ґрунтів скверу ІФНМУ та парку (2,40±0,68 і 2,67±0,33 відповідно). Наступний індекс активності мутаційного процесу (кількість плям на рослину) суттєво відрізнявся від попереднього. Його середні значення переважали у *Nicotiana tabacum*, вирощених на зразках ґрунту зеленого господарства (7,00±2,52), а на зразках ґрунту з парку були найнижчими (2,67±0,33). Площа плям на рослину була найбільшою у зразках ґрунтів Пасічної (248,88±242,8) і перевищувала таку у рослин, вирощених на зразках ґрунтів парку (2,67±0,33) і зеленого господарства (8,33±2,46), відповідно у 93,2 і 30 разів (див. табл.). Це може бути зумовлено наявні-



стю секторних плям зі значною площею у рослин, вирощених на зразках ґрунтів Пасічної (23,8% від загальної кількості плям), причому 80% з них зареєстровано на одній рослині. На рослинах, вирощених на ґрунті зі скверу ІФНМУ, зафіксовано 6,25% секторних плям площею 15 мм<sup>2</sup>. На рослинах, які росли на зразках інших ґрунтів, плям-секторів +/+ (“dark green”) не відмічено (секторними прийнято вважати плями +/-, площа яких перевищує 2±1 мм<sup>2</sup>). Секторні плями значної площі виникають на ранніх етапах формування листка, їх помітно відразу, коли починає розвиватися молодий листочок. Особливий інтерес представляють у цьому контексті темно-зелені плями “fifty-fifty”, які займають півлистка. Такі плями спостерігалися тільки на рослинах, вирощених на зразках ґрунту з Пасічної (9,5% від загальної кількості плям +/-). На рослині, культивованій на зразках ґрунту із скверу ІФНМУ, ми спостерігали пляму “twin” загальною площею 2,5 мм<sup>2</sup>. Це єдиний випадок візуалізації одночасної мутації обох алелей гена *Su* ( $Su \rightarrow +$  з утворенням +/+ і  $+ \rightarrow Su$  з утворенням *Su/Su*) серед усіх дослідних рослин даної вибірки.

Найвищий індекс інтенсивності мутацій (ІМ) – співвідношення площі плям і площі листків з плямами однієї рослини) зареєстровано у ґрунті з Пасічної (2 64±2,47%). Він переважав контрольні величини у 52,8 рази. У ґрунті зі скверу ІФНМУ ІМ був більшим в 1,6 рази, а в рослин, вирощених на зразках ґрунту клумби вул. Пулюя – у 4,4 рази порівняно з контролем. Оскільки показники ІМ рослин відображають кількість клітин, у яких відбулася зворотна мутація гена *Su* до дикого типу, їх можна вважати значущими для ідентифікації ступеня мутагенності дослідних ґрунтів.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили, що забруднення ґрунту мутагенами призводить до сповільнення ростових процесів, тобто пригнічення експресії генів росту та розвитку рослинних організмів.

Ген *Sulfur* (*Su*) рослини *Nicotiana tabacum* схильний до зворотної мутації, тобто дикого типу +. Мутації  $+ \rightarrow Su$  трапляються надзвичайно рідко (у нашому експерименті мутації такого типу не візуалізувалися). Частота одночасних мутацій обох алелей гетерозиготних рослини *Nicotiana tabacum* (*Su/+*) дуже низька. «Twin»-плями зафіксовано тільки на рослинах, вирощених на зразках ґрунту зі скверу ІФНМУ, що свідчить про хімічну забрудненість цієї території, зумовлену антропогенними чинниками.

Кореляція між усіма середніми фенотиповими показниками рослин, вирощених на ґрунтах різних районів міста (парк, сквер ІФНМУ, клумба по вул. Пулюя) і зеленого господарства, – висока ( $r=0,9-1$ ,  $p<0,01$ ), крім Пасічної. Показники рослин останньої корелювали достовірно тільки з такими зі скверу ІФНМУ ( $r=0,74$  по Спірмену,  $p<0,05$ ). Сильні позитивні взаємозв'язки встановлено між висотою стебла рослин і діаметром їх крони ( $r=0,93$ ,  $p<0,05$ ); висотою стебла рослин та індексом рослин з плямами ( $r=0,96$ ,  $p<0,01$ ); кількістю листків з плямами

та кількістю плям на рослину ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ); індексом інтенсивності мутацій та площею плям на рослину ( $r=1$ ,  $p<0,01$ ). Між іншими показниками достовірних кореляцій (по Пірсону і по Спірмену) не виявлено.

Встановлено сильні позитивні кореляції між усіма показниками рослин, вирощених на зразках ґрунтів із дослідних районів м. Івано-Франківська і зеленого господарства ( $r=0,96-1$ ,  $p<0,01$ ). Виняток склала одна рослина з Пасічної, взаємозв'язки між показниками росту і чутливості до мутагенів якої були недостовірними, хоча і мали переважно середню силу. Це можна пояснити наявністю на листках не поодиноких дрібних, а секторних плям. Водночас у всіх рослин з мікрорайону Пасічної встановлено високі кореляції між кількістю плям на рослину і кількістю листків з плямами ( $r=0,99$ ,  $p<0,05$ ), індексом інтенсивності мутацій і площею плям ( $r=1$ ,  $p<0,01$ ). У рослин, вирощених на ґрунті зі скверу ІФМНУ, виявлено сильні позитивні взаємозв'язки між кількістю листків з плямами і кількістю плям на одну рослину ( $r=0,96$ ,  $p<0,01$ ). У рослин на ґрунті зеленого господарства сильні взаємозв'язки між кількістю листків з плямами і площею плям ( $r=1$ ,  $p<0,05$ ).

#### **Висновки.**

1. Результати проведених досліджень з пророщування гетерозиготних рослин *Nicotiana tabacum* на різних зразках ґрунтів м. Івано-Франківська засвідчили можливість їхнього використання для тестування інтенсивності мутагенного забруднення.

2. Доведено, що зразки хімічно забрудненого ґрунту з клумби по вул. Пулюя сповільнюють ріст стебла *Nicotiana tabacum* в 1,9 рази, а ріст крони – в 2,2 рази порівняно з контролем.

3. За показниками мутаційного процесу в гетерозигот *Nicotiana tabacum* встановлено найвищу забрудненість мутагенними чинниками у зразках ґрунтів з мікрорайону Пасічна, найнижчу – в ґрунті з парку міста Івано-Франківська (умовно екологічно чиста територія).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні молекулярно-генетичних механізмів експресії гена *Su* рослин *Nicotiana tabacum* при пророщуванні на ґрунтах Івано-Франківської області з різною інтенсивністю забруднення.

#### **Література**

1. Адаменко О.М. Регіональна екологія і природні ресурси (на прикладі Івано-Франківської області) / О.Адаменко, М.Приходько. – Івано-Франківськ, 2000. – 278 с.
2. Агрохімічний та агроекологічний стан ґрунтів Івано-Франківської області: Довідник – Івано-Франківськ, 2005. – 78с.
3. Алехина Н.Д. Физиология растений / Н.Д.Алехина, Ю.В.Балнокин, В.Ф.Гавриленко [и др.]. – М.: Академия, 2005. – 754 с.
4. Кузнецов В.В. Физиология растений / В.В.Кузнецов, Г.Д.Дмитриева. – М.: Высшая школа, 2005. – 736 с.

5. Меженский В.Н. Растения-индикаторы. – М.: АСТ; Донецк: Сталкер, 2004 – 80 с.
6. Моніторинг довкілля: підручник / [В.М.Боголюбов, М.О.Клименко, В.Б.Мокін та ін.]; під ред. В.М.Боголюбова [2-е вид., перероб. і доп.]. – Вінниця: ВНТУ, 2010. – 232 с.
7. Kovalchuk I. Transgenic Plants as Sensors of Environmental Pollution Genotoxicity / I.Kovalchuk and O.Kovalchuk // Sensors. – 2008. – Vol.8. – P. 1539-1558.
8. Ma T.H. Genotoxic agent detected by plant bioassays / T.H.Ma, G.L.Cabrera and E.Owens // Rev. Environ. Health. – 2005. – Vol.20. – P. 1-13.
9. Jastrebova O. Analysis of Soil Genotoxicity in the City of Ivano-Frankivsk Using *Nicotiana Tabacum Su/+* Plants / O.Jastrebova, I.Kovalchuk, L.Kovalchuk // Advances in bioresearch. – 2010. – Vol. 1(I). – P. 199-204.

**MOLECULAR GENETIC EFFECTS OF SOIL IVANO-FRANKIVSK,  
DTTERMINED USING THE HETEROZYGOUS PLANTS  
NICOTIANA TABACUM SU / +**

**Larysa Kovalchuk<sup>1</sup>, Olga Yastrebova<sup>1</sup>, Igor Kovalchuk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Medical Biology and Medical Genetics; Ivano-Frankivsk National Medical University; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2;*

<sup>2</sup>*Department of Biological Sciences, University of Lethbridge; Lethbridge, AB, Canada*

*Modern methods of indicating the degree of mutagenic pollution based on the use of molecular genetic changes in transgenic plants germinated on samples of different soils. We analyzed the phenotype of heterozygous mutations manifestations plant *Nicotiana tabacum Su / +*, which displays different types of spots on the leaves, depending on the intensity of soil contamination. The appearance of spots on the leaves are the result of DNA damage in the locus *Su*. Plants grown in soils taken from five different districts of the city of Ivano-Frankivsk. Fields marked as clean: garden Taras Shevchenko and green economy (respectively plot №№ 1 and 2) and contaminated: microregion Pasichna, st. Pul'uj and park near "Ivano-Frankivsk National Medical University" (respectively sections №№ 3, 4 and 5). Installates the highest number and total area of the spots in the plants on the plot number 3. Analysis of mutation's intensity index (IMI), which reflects the percentage of leaf area occupied by spots was low in plants grown on soil plot №№ 1 and 2, and the highest in plants from plots №№ 3, 4 and 5.*

**Key word:** *heterozygous plants *Nicotiana tabacum Su / +*, the frequency of mutations, the intensity of soil contamination*

**ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДОБОВИХ РИТМІВ****С. М. Генік**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра загальної хірургії; 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;  
тел. +380 (342) 52-82-40; e-mail: [sgenyk@rambler.ru](mailto:sgenyk@rambler.ru)*

*Внутрішній годинник людини функціонує при відсутності зовнішніх сигналів. Система діє завдяки впливу яскравості світла на мелансинові рецептори сітківки ока, що передає інформацію на супрахіазматичне ядро, звідки посилаються сигнали в ендокринні залози, які через гормони регулюють циркадний ритм.*

*Добові ритми використовуються в науці як універсальний критерій оцінки стану здоров'я людини. Кожен орган має свою лікувальну активність і свій лікувальний час. Швидкість всмоктування і виведення медикаментозних засобів залежить від циркадних ритмів. На цьому ґрунтується оптимальний час прийому різних ліків і попередження кризів.*

**Ключові слова:** *добові ритми, інтенсивність світла, кризові ситуації, гормони, прийом лікарств.*

Кожна людина має внутрішній годинник, який функціонує при відсутності зовнішніх сигналів, довів ще в 1960-х роках німецький фізіолог Юрген Ашофф. Спочатку він проводив експерименти в природних печерах, а пізніше у своєму інституті побудував підземну лабораторію-бункер, ізольований від зовнішнього світу і пристосований для життя двох людей протягом кількох тижнів. Так було доведено, що внутрішній ритм людини дуже близький до сонячної доби і ключову роль в ньому відіграє світло [4, 6, 11].

В залежності від інтенсивності освітлення простору в організмі виробляється або гормон сну – мелатонін, або гормон бадьорості – кортизон. Японські вчені з університету Саппоро протягом року спостерігали циркадні ритми студентів, фіксуючи температуру тіла, концентрацію мелатоніну в крові і слині. Виявилось, що зимою ритми зміщуються в середньому на півтори години, буквально ідучи за змінами в сонячному графіку [5, 11].

В надбудові внутрішнього годинника важлива природа і яскравість світла. Для всіх тварин і людини найважливіші світанкові сутінки. Завдяки такому освітленню у світанкових сутінках людина може більш-менш безболісно просипатись. Коли людині пробують нав'язувати час, який не відповідає сонячному, його організм все одно буде прагнути жити за сонцем. Хоча б тому, що природне світло яскравіше і організм

дуже сприйнятливий до світанку і заходу сонця. Виходячи вранці на вулицю, ми одержуємо сильний сигнал, який підкручує стрілки внутрішніх годинників назад. Однак ввечері продовжуємо собі день штучним світлом і наші внутрішні годинники дещо зміщуються на більш пізній час. Для організму особливо важлива навіть не абсолютна яскравість, а контрастність переходу, тому раніше сонце найефективніше перебудовує наші біологічні годинники [3, 10].

Добовий ритм впливає на всі без виключення обмінні процеси і фізіологічні показники: травлення, синтез і розпад білків, жирів і вуглеводів. Всі вони мають циклічну природу. Концентрація гормонів в крові, артеріальний тиск, пульс, температура тіла також циклічно міняються. Ввечері температура нижча, ніж вдень на 1 градус, а вранці опускається до мінімуму, тому розбудженій вранці людині холодно [1, 6, 12].

Деякі люди схильні засинати вже в 7-9 годині вечора і в 5-ій ранку просинаються, інші, навпаки, не можуть заснути раніше 3-ї години ночі. І в тих, і в інших порушення пов'язане з мутацією годинникових генів. Хоча, генетична схильність в певних межах коригується зовнішніми факторами – способом життя і географією, тобто, суттєво, кількістю світла, яку ми одержуємо вранці і ввечері. Щоб іти в ногу з часом, ми кожен день підводимо стрілки свого внутрішнього годинника [9,13] (рис. 1).

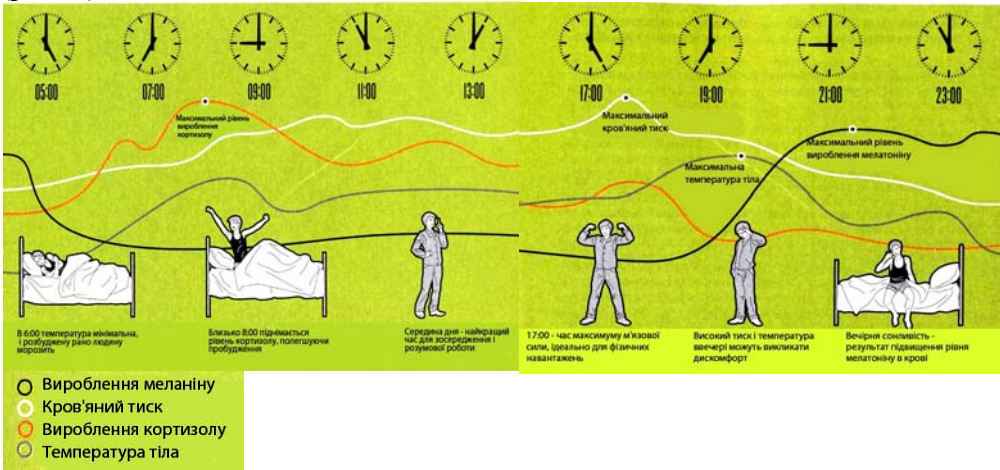


Рис 1. Біологічний годинник. Добові ритми людей, що живуть за сонцем володіють схожою структурою.

Для всіх тварин і людини найважливіші світанкові сутінки. В цей час інтенсивність освітлення перевищує 1 люкс, тобто більше ніж, наприклад, при повному місяці тропіків.

Щоб не заставляло нас жити не за природним часом – позмінна нічна праця, звичка або вказівка чиновників – це погано відбивається на функції організму. Коли зовнішній і внутрішній годинник показує різний час, організм перестає розуміти, що проходить і як йому жити. За

вікном темно, а вже пора вставати. Супрахіазматичне ядро говорить організмові, що час спати, максимум інкретуючи мелатонін, а людина го-тується на роботу. Не дивно, що це приводить до порушення сну і трав-лення [7, 8].

Така неузгодженість внутрішніх ритмів і зовнішнього часу добре відоме мандрівникам. Яскравий приклад таких розладів – акліматизація.

В різних тканинах і органах біологічні годинники ідуть з різною швидкістю і при змінах зовнішнього часу вони перебудовуються також з різною швидкістю. Виходить так, що мозок трансконтинентального мандрівника може пристосуватися до нового часу, а підшлункова залоза буде функціонувати ще по-старому.

Коли молекулярні годинники різних органів дуже розходяться, то порушується багато функцій організму. Цим пояснюється погане самопочуття, нудота і інші проблеми, об'єднані загальним словом «акліма-тизація». І чим більше ми пересікаємо годинних поясів, тим вона важча. Учені з Брістольського університету виявили, що люди, які вимушені часто міняти час, відчувають стрес, що приводить до структурних змін в мозку. І не тільки: наприклад, у стюардес, які здійснюють регулярні міжнародні перельоти, порушується менструальний цикл.

В нормальній ситуації система внутрішнього годинника функціо-нує так. Меланопсинові рецептори в сітківці ока передають інформацію про яскравість світла в центр управління біоритмами – супрахіазматич-не ядро, яке розміщене в проміжному мозку, в основі гіпоталамуса. Клі-тини цього центру, навіть якщо їх ізолювати, будуть проявляти цикліч-ну активність. Вони диктують ритм всьому організмові [8, 14].

Супрахіазматичне ядро обробляє інформацію від рецепторів і по-силає сигнали в залози, які виробляють гормони, що регулюють цирка-дний ритм. Якраз там зовнішні сигнали переводяться на внутрішню біо-хімічну мову. Дві головні залози, що відповідають за сон і бадьорість – епіфіз і гіпофіз – розміщені поряд з проміжним мозком. Епіфіз вночі в темноті виробляє гормон сну – мелатонін. Якщо лягти спати вдень, рі-вень мелатоніну не підвищиться.

Гіпофіз під контролем сигналів від супрахіазматичного ядра виробляє АКТГ адренокортикотропний гормон, а той, в свою чергу стимулює синтез наднирниками кортизолу – гормону бадьорості. Попадаючи ввечері в кров, мелатонін запускає ланцюг процесів, змінюючи рівень секреції інших гормонів і біологічно активних речовин. Він розширює кровоносні судини, знижує артеріальний тиск і заставляє тіло і мозок охолотитися. При цьому підвищення рівня мелатоніну не є обов'язковим сигналом до початку сну (рис.2).

Вважається, що мелатонін прямо не впливає на сомногенні струк-тури головного мозку, а запускає гальмування режимів бадьорості. Але, якщо людина в цей час не лягає спати, в її організмі проходять пору-шення – десинхроноз [6, 14].

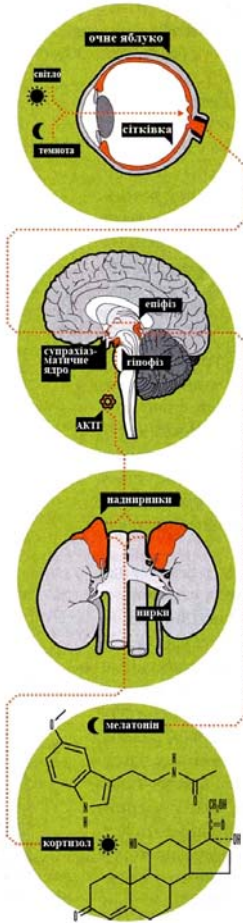


Рис.2. Система функціонування внутрішнього годинника в добовому ритмі

Водночас, не слід думати, що організм пасивно підпорядковується вказівкам головного мозку. В нашому тілі є ціла колекція годинників, в кожному організмі свої і йдуть вони з різною швидкістю. В 2004 році група вчених з Центру біології сну і циркадних ритмів Північно-західного університету США виявила, що клітини нирок мишей мають цикл 24,5 годин. Завдання розміщених в супрахіазматичному ядрі центральних годинників організму в тому, щоб їх синхронізувати.

В людини генетично нараховується біля десяти «годинникових» генів, що регулюють виробництво білків, які відповідають за підтримку добового ритму [2, 14].

Генні годинники – це ланцюг процесів, що ритмічно включають і виключають роботу годинникових генів. Система функціонує за принципом від’ємного зворотного зв’язку. Вранці в ядрі клітини спеціальні білки-активатори включають годинникові гени. На середину дня припадає найбільш інтенсивний синтез продуктів діяльності цих генів. Протягом дня вони нагромаджуються в цитоплазмі клітини, а вночі концентруються в ядрі і зв’язуються з білками-активаторами, які запускали процес. Це виключає функціонування годинникових генів. Потім зв’язок послаблюється, білки-активатори звільняються і на ранок цикл починається заново.

Годинникові гени керують фізіологією всіх органів. Наприклад, в печінці вони заводять періодичність гліколізу і метаболізму жирних кислот, в наднирниках керують синтезом адреналіну [1, 15].

Порушення в термінах прийому їжі в людей схильних до повноти може приводити до ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу і інсульту. Ввечері сповільнюється обмін речовин і знижується толерантність до глюкози. Час прийому їжі служить сигналом периферичних циркадних ритмів і пізні трапези розсинхронізують внутрішні годинники: мозок реагує на вечірнє світло і готується спати, а шлунок думає, що в нього залишається ще пів дня. Люди, які встають набагато раніше світанку, ризикують захворіти інфарктом. Адже їх організм ще спить, артеріальний тиск низький, гормони, які повинні його

піднімати – норадреналін і кортизон – ще не почали функціонувати. Тому серцевий м'яз не одержує достатнього харчування [4, 6, 7].

Нічне освітлення не лише порушує мелатоніновий ритм, але і стимулює несвоєчасне вироблення одних гормонів і пригнічення секреції інших.

В 1980 році американські фізіологи опублікували дослідження, в яких було доведено, що світло пригнічує в людей синтез мелатоніну. Психіатр Норман Розенталь звернув увагу на цю публікацію і в 1983 році запросив хворих зимовою депресією приймати участь в його роботі. Через рік він описав успішний досвід лікування 29 пацієнтів зимовою депресією.

Світлові лікування тепер вважається найефективнішим методом боротьби із зимовою депресією. Для цього використовується світильник, який плавно включається за певний час до підйому.

Доведено, що ранкові сеанси терапії набагато ефективніші вечірніх. Це означає, що світанкове сонце найбільш важливе для тих, хто погано переносить зиму. Значить, чим пізніше встає сонце, тим вищий ризик зимової депресії. Виявив цю закономірність Центр Світової терапії біологічних ритмів Колумбійського університету. Група вчених, на чолі з М. Терманом відмітили, що серед людей, які жили в західній границі годинникового пояса випадків зимової депресії було більше, ніж серед жителів східної границі, оскільки на західний край пояса сонце приходить приблизно на годину пізніше.

Біоритми знайдено практично у всіх клітинах – від мікробів до різних клітин ссавців. Так, в травній системі з періодичністю приблизно в 1 годину виділяється слина, синтезуються білки слинних залоз, печінки і підшлункової залози, скорочуються м'язи шлунку і кишечника, при чому «голодні» ритми виражені чіткіше, ніж у ситих осіб. В сироватці крові виявлені годинникові ритми кортизолу, пролактину, фолікулоstimулюючого і адренкортикотропного гормонів [2, 10, 15].

Поглиблене вивчення біоритмів привело до створення нового підходу в терапії оптимізації фазових параметрів лікувального впливу. Для фізіологічної норми необхідний резерв частот з можливістю вибору оптимальних періодів при різних функціональних навантаженнях. Уява про організм як поліритмічну систему закріпилася в літературі.

В здоровому організмі підтримується відносна узгодженість різних коливальних процесів як за величиною, так і за часом, в той час, як при патологічних процесах спостерігається різний ступінь десинхронізму і як наслідок – дезадаптації. Оптимальна узгодженість ритмів спостерігається при антистресових реакціях, а найбільша десинхронізація при стресі [10]. Таким чином, біологічний ритм – це один з механізмів, який дозволяє організмові пристосуватися до змін умов життя. Для того, щоб об'єктивно оцінити стан хворого, призначити ефективну терапію, вчас-



но надати допомогу, необхідно врахувати біологічні ритми людини і в клінічній практиці [4, 12].

В сучасній науці добові ритми людини використовують в якості універсального критерію оцінки стану здоров'я. Чіткий біоритм характеризує нормальний стан; порушення ритму, його десинхронізація – часто перший сигнал неблагополуччя.

Кожен орган має свою функціональну активність і свій лікувальний час. Вперше години функціональної активності і пасивності 12 основних функціональних систем, по яких циркулює життєва енергія виявили китайці. Так, серце найбільш функціонально активне з 11-13 год., пасивне – 23-1 год.; легені функціонально активні – 3-5 год., пасивні – 15-17 год.; печінка – функціонально активна 1-3 год., пасивна – 13-15 год.; шлунок функціонально активний з 7-9 год., пасивний – 19-21 год.; підшлункова залоза активна – 9-11 год., пасивна – 21-23 год.; нирки функціонально активні 17-19 год., пасивні – 5-7 год.

Температуру тіла найкраще вимірювати в ранкові години і о 18 годині. Найбільша частота пульсу відмічається о 17-18 годинах і о 9-10 год.; зменшення частоти пульсу о 13-14 год. і о 22-23 год. Артеріальний тиск мінімальні показники має в ранкові години і біля опівночі, а максимальні – о 16-20 год. Працездатність серця знижується в 1-у годину пополуночю і о 21 год. вечора. Найбільша концентрація гістаміну в організмі людини відмічається між 21-24 год., бо ввечері він синтезується, а вранці за допомогою гістамінази руйнується [3, 4, 12].

Було відмічено, що з 3 год. до 15 год. проходить зсув внутрішнього середовища організму в кислу сторону, тобто світлий час доби сприяє активізації катаболізму в кожній клітині людського організму. Із зменшенням світла знижується температура. Це викликає згущення протоплазми клітин. Клітини переходять в неактивний стан і з 15 год. до 3 год. йде зсув кислотно-лужної рівноваги в лужний бік. Таким чином, головним синхронізатором біоритмів в середині клітини є зміна дня і ночі [4, 9, 13].

В теперішньому часі все більшу увагу звертають на те, що протягом дня змінюється чутливість організму до болю, холоду, впливу різних токсичних речовин, а також ліків. Експериментально доведено, що гострота больових відчуттів зростає з опівночі до 18 год., а з 18 до 24 год. зменшується. В різні години доби змінюється чутливість організму до стресових впливів; так найбільш негативна реакція людини спостерігається о 15 год., а найменша о 6 год. ранку. Також встановлено, що швидкість виведення лікарських речовин залежить від часу доби. Більшість ліків, що знижують артеріальний тиск, доцільно приймати в 15-17 год., тоді, коли починається підйом артеріального тиску, який досягає свого максимуму в 18-20 год. Найбільший побічний алергізуючий ефект від введення антибіотиків виникає в період між 18 год. і 4 год. ранку.

Багаторічні спостереження за пацієнтами, що страждають різними захворюваннями, дозволили визначити час, коли найчастіше виникають кризові ситуації. Так, найнебезпечніший час у виникненні гіпертонічного кризу – 21-23 год.; серцевої недостатності – 19-24 год.; серцевої астми, набряку легень, інфаркту міокарда, приступів ішемії – 20-24 год.; підвищеної згортальної властивості крові і появи тромбозів і емболій – з 3 до 5 год. ранку; низької згортальної властивості крові і виникненні кровотеч з 12<sup>40</sup> - 17<sup>40</sup> год.

У відповідності з цим почали призначати прийом ліків, щоб попередити розвиток кризів. Одночасно виянилось, що швидкість всмоктування і виведення медикаментозних засобів також змінюється протягом доби. Досвідчені лікарі, призначаючи ліки враховують час, коли організм чутливий до дії препарату. Так, для профілактики порушення ритму серцевої діяльності препарати калію найкраще приймати у вечірній час. Це дозволяє знизити дозування ліків.

Оптимальний час прийому для глюкокортикоїдних препаратів – 1 раз на день вранці (8-11 год.). В цей час доза на третину від звичної дає аналогічний лікувальний ефект.

Оптимальний час прийому сульфаніламідних препаратів – ранок (8-11 год.); стимуляторів центральної нервової системи – з 8 до 15 год.; протизапальних жарознижуючих (ацетилсаліцилова кислота) – 1 таблетка вранці і 2 таблетки ввечері. Для прийому нітропрепаратів, серцево-судинних засобів оптимальний час – з 11 до 15 год. В нічний час небажаний прийом. Оптимальний час прийому препаратів від аритмії – вечір – з 17 до 20 год. Прийом вранці нераціональний. Препарати від ішемії міокарда – найоптимальніший час для прийому з 24 год. до 1 год. ночі. Седативні препарати найоптимальніше приймати з 17 год. до 2 год. ночі, а вітаміни – 1 таблетка вранці і 1 таблетка ввечері. Така схема прийому препаратів найбільш ефективна.

Медичне обстеження найбільш інформативне, якщо його робити не в час максимальної активності органів, а в несприятливі години їх роботи. В ці години знижуються компенсаторні можливості організму і тому легше виявити відхилення в здоров'ї.

Має стійкий добовий ритм і електрофоретична проникливість шкіри і тому організмові зовсім не без різниці, в який час іде лікування. Так, сеанс електрофорезу за 4-6 год. до часу максимального підйому цукру в крові у хворих цукровим діабетом веде до зниження цукру в крові, а та ж процедура після 2 год. максимального підйому цукру в крові викликає парадоксальну реакцію – підвищення цукру в крові.

### *Література*

1. Бутенко Г.М. Мелатонин и ритмы функций иммунной и эндокринной систем у пожилых людей / Г.М.Бутенко // Клиническая геронтология. – 2004. – №12. – С. 8-12.

2. Бродский В.Я. Возрастные особенности ритма синтеза белка в гепатоцитах. Влияние межклеточной среды / В.Я.Бродский, Н.В.Нечаева, Н.Д.Звездина // Онтогенез. – 2005. – №1. – С. 9-17.
3. Бродский В.Я. Околочасовые биоритмы: теоретические аспекты и перспективы клинического применения / В.Я.Бродский, Ф.И.Комаров, С.И.Рапопорт // Клиническая медицина. – 2007. – №5. – С. 4-10.
4. Величко Л.М. Сучасні аспекти біоритмології в лікуванні та реабілітації хворих / Л.М.Величко // Український бальнеологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 60-65.
5. Гончаренко М.С. Формирование функциональных перестроек в организме детей, в зависимости от возраста и биоритмического типа / М.С.Гончаренко, В.А.Тимошенко // Проблемы сучасної науки та освіти. – 2009. – №4. – С. 13-17.
6. Зарубина Т. Краденное солнце / Т.Зарубина // Вокруг света. – 2012. – №4. – С. 106-114.
7. Караулова А.В. Иммунная реактивность и биологические ритмы / А.В.Караулова // Клиническая и иммунология и аллергология. – 2002. – №1. – С. 32-34.
8. Кленецкая И.Г. Особенности состояния циркадных биологических ритмов основных зрительных функций у детей с рефракционной и анизометрической амблиопией / И.Г.Кленецкая // Офтальмология. – 2003. – №1. – С. 43-45.
9. Лабунец И.Ф. Влияние мелатонина на биоритмы функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей / И.Ф.Лабунец // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – №4. – С. 313-322.
10. Христич Т.Н. Электромагнитные поля, биоритмы и адаптация в организме человека / Т.Н.Христич, А.В.Горбачевский // Фитотерапия. – 2009. – №3. – С. 67-71.
11. Aon M.A. Chaotic dynamics and fractal space in biochemistry underlines complexity / M.A.Aon, S.Cortassa, D.Lloyd // Cell.Biol.Int. – 2000. – №24. – P. 581-587.
12. Barriga C. Circadian of melatonin, corticosterone and phagocytosis: effect of stress / C.Barriga, M.I.Martin, R.Tabla // J.Pineal Res. – 2001. – №3. – P.180-187.
13. Gilbert D.A. Problems associated with the study of cellular oscillations / D.A.Gilbert, G.M.Ferreira // Cell.Biol.Int. – 2000. – №24. – P. 501-514.
14. Lloyd D. Systems dynamics of biology / D.Lloyd // J.Appl.Biomed. – 2005. – №3. – P. 1-12.
15. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance / Y.Touitou // Exp. Geront. – 2001. – Vol.36, №7. – P. 1083-1100.

---

**CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF CIRCADIAN RHYTHMS**

---

**S. M. Genyk**

*Ivano-Frankivs'k national medical university;  
department of general surgery; 76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2;  
ph. +380 (342) 52-82-40; e-mail: sgenyk@rambler.ru*

*The internal clock of human is functioning in the absence of external signals. The system operates through the influence of luminosity on to melapsyn receptors of the retina, which transmits information on to suprahi-azmatych nucleus, where signals must be send in the endocrine glands that through the hormones regulate circadian rhythm.*

*Circadian rhythms are used in science as a universal criterion for assessing human health. Each organ has its own healing activity and its healing time. Light absorption and excretion of drugs depends on circadian rhythms. On base of this the optimal time of taking different medicine and preventing crises is founded.*

**Key words:** *circadian rhythms, light intensity, crises, hormones, taking medicine.*

## ІМУНОТОКСИЧНІСТЬ СВИНЦЮ ТА ЙОГО СПОЛУК

**С. І. Данилів**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;  
e-mail: danylivsveta@rambler.ru*

*Свинець є одним з найбільш токсичних і небезпечних для живих організмів хімічним елементом, моніторинг яких є обов'язковим. Встановлено, що солі даного металу мають виражену мембранотоксичну дію. Іони свинцю викликають серйозні деформації тіла на ранніх етапах ембріонального розвитку, а у дорослих особин свинець також спричиняє дистрофічні та некробіотичні зміни зябер та шкіри. Накопичення свинцю в організмі залежить від статі, періоду року та розмірів особин. Так, відомо, що найбільше метал накопичуються в найменших за розмірами. Ефект іонів свинцю залежить від способу надходження його в організм: при інтраперитонеальному введенні спостерігається зростання розмірів селезінки, при додаванні його в питну воду відбувається зростання розмірів нирок. Як при хронічному отруєнні, так і за умов гострої дії токсикант пригнічує активність імунної системи. Зокрема, наявність іонів свинцю у середовищі існування зумовлює зниження кількості Т- і В-лімфоцитів та природних кіллерів, збільшення вмісту нейтрофілів та зниження кількості моноцитів, базофілів та лімфоцитів.*

**Ключові слова:** *свинець, біоаккумуляція, імунотоксичність, гуморальні фактори, "білки гострої фази".*

Особливе місце в антропогенному тиску на водні екосистеми займають важкі метали [1, 2, 3]. Вони порушують екологічну рівновагу, спричиняють різноманітні пошкодження функціонального стану гідробіонтів, погіршують товарні якості риб [4]. У водойми важкі метали потрапляють як з природних джерел (вимивання гірських порід, ерозія поверхневих ґрунтів, підземні води), так і зі стічними водами промислових та сільськогосподарських підприємств і атмосферними опадами. Механізм дії іонів важких металів базується на їх здатності утворювати в живих тканинах стійкі зв'язки із сірковмісними лігандами, джерелами яких можуть бути білки та низькомолекулярні тіоли [5].

Риби як остання ланка трофічного ланцюга водойм, в багатьох випадках виступають зручними тест-об'єктами [6], які можуть виступати біоіндикаторами забруднення середовища [7].

Природними джерелами, що забезпечують надходження свинцю в поверхневі води є процеси розчинення ендегенних та екзогенних міне-

ралів. Значне підвищення вмісту свинцю в навколишньому середовищі (в тому числі в поверхневих водах) пов'язане зі спалюванням вугілля, з викидами у водні об'єкти стічних вод металургійних заводів, хімічних підприємств. Зниження концентрації свинцю у воді пов'язане з його адсорбцією завислими частками і їх осадженням у донні відклади. Поряд з цим, свинець поглинається і накопичується гідробіонтами [8].

Свинець є одним з 10 найбільш токсичних [9, 6] і небезпечних для живих організмів хімічним елементом, моніторинг яких є обов'язковим [10]. Токсичність свинцю дещо нижча у порівнянні з іншими важкими металами (ртуттю, міддю, кадмієм), однак є достатньо високою [11]. Свинець може спричинювати артеріальну гіпертензію, дефекти при розвитку організму, неврологічні порушення, анемію [12]. На обмін свинцю впливають елементи, що мають схожі фізико-хімічні властивості, наприклад, кальцій та залізо [13].

Вивчаючи вплив іонів свинцю на мальків *Surginus carpio* L., встановлено, що даний токсикант викликає серйозні деформації тіла: черепно-лицьова деформація та дефекти серцево-судинної системи [14].

Солі свинцю мають виражену мембранотоксичну дію, наслідком якої є активація згортання крові з утворенням тромбів та порушення мікроциркуляції внутрішніх органів [15]. Вже при концентрації їх 0,1-0,4 мг/л іонів свинцю спостерігаються симптоми отруєння, що проявляються підвищенням дихального ритму та його глибини, коагуляцією слизу, в'ялістю рухів, втратою рівноваги у риб. Свинець також діє локально на зябровий апарат. Використання кисню при отруєнні даним металом, незважаючи на підсилення дихального ритму, не підвищується. Є відомості, що риби здатні реагувати на певні концентрації свинцю та уникати їх [16].

Свинець як токсикант має гемолітичну [5, 17, 18], нейротоксичну [19, 20], гепатотоксичну [21] та нефротоксичну [19, 22] дію.

Особливе значення надають визначенню вмісту δ-амінолевулінової кислоти в сечі і крові як одному з ранніх ознак метаболічної активності свинцю в організмі в період передінтоксикації. Показано взаємозалежність між дефіцитом заліза і токсичністю свинцю [5].

При вивченні механізмів детоксикації іонів свинцю встановлено, що в печінці коропа *Surginus carpio* L. відсутні механізми детоксикації надлишку свинцю, пов'язані з функцією металотіонеїнів [21].

Забруднення води важкими металами, зокрема свинцем, може негативно впливати на імунну систему риб, спричиняючи зниження продуктивності, зростання чутливості до захворювань та смертності [23].

Вплив свинцю на імунну систему вивчений недостатньо як у ссавців, так і у риб. При хронічному отруєнні свинець пригнічує активність імунної системи [10]. Є дані про зниження життєвої стійкості та зростання смертності у тварин, що були заражені різного роду мікроорганізмами та вірусами після того, як піддавались дії іонів даного металу

[24]. Показано, що після введення мишам ацетату свинцю в дозі 24 мг/кг або нітрату свинцю в дозі 5 та 12,5 мг/кг у них знижувалась стійкість до *Klebsiella pneumoniae* та *Salmonella typhimurium* [25].

Біоаккумуляція металів залежить від розміру організмів. Іони металів, зокрема свинцю, найбільше накопичуються в риб найменших за розмірами [26]. Також накопичення свинцю в організмі залежить від статі та періоду року [27]. Надходячи в організм з їжею, токсикант у гідробіонтів акумулюється у незначних кількостях [6]. У риб, що знаходяться у розчині солей свинцю, він накопичується в зябрах [28], печінці, нирках [29, 30, 31], селезінці [32], м'язах [33, 34], шлунково-кишковому тракті [35, 36], слизу [37], серці та монадах. Сvineць негативно впливає на імунну систему [38]. У крові він акумулюється в еритроцитах і лише 1 % знаходиться в плазмі [39]. Однак, основна частина свинцю депонується в кістковій тканині внаслідок тривалого періоду часу напіввиведення (5-20 років). У інших тканинах і крові обмін свинцю відбувається значно швидше, тривалість його перебування там не перевищує декількох днів [10]. Печінка характеризується найбільшою здатністю до накопичення важких металів [40, 41], тому її запропоновано використовувати в якості маркера накопичення металів в організмі риб [42].

Ефект іонів свинцю залежить від способу надходження його в організм. Так, інтраперитонеальне введення низьких доз свинцю протягом 4 тижнів в організм щурів спричиняє зростання розмірів селезінки [43]. Додавання самкам мишей лінії Wistar в питну воду 0,5; 1,0 та 2,0 % ацетату свинцю протягом 2-3 місяців зумовлює зростання розмірів нирок [44].

Вивчаючи гостру дію (96 год) сублетальних концентрацій іонів свинцю (24, 71 та 95 мг/л) на організм *Prochilodus lineatus* встановлено, що даний токсикант спричиняє дистрофічні та некробіотичні зміни зябер та шкіри [45]. В літературі є дані [46, 47] про зниження загальної маси селезінки та нирок після 28-денної дії суміші важких металів, до складу якої входив свинець. Зі збільшенням концентрації іонів свинцю в середовищі спостерігається гіперпродукція слизу, що може бути пов'язане з його флюїдизацією [48].

Клінічні дослідження пацієнтів, які перебували під впливом свинцю показали зниження кількості Т- і В-лімфоцитів та природних кіллерів [49]. Є відомості [49] про збільшення вмісту CD8+ лімфоцитів, які відіграють центральну роль в цитотоксичних реакціях, та зниження вмісту В-лімфоцитів. Вплив низьких концентрацій іонів свинцю на організм щурів зумовив збільшення вмісту нейтрофілів та зниження кількості моноцитів, базофілів та лімфоцитів [34]. При інтраперитонеальному введенні та введенні через ротову порожнину іонів свинцю щурам в низьких концентраціях протягом 4 тижнів спостерігалось зниження загальної кількості лімфоцитів [43]. Поряд з цим, відсотковий вміст В+, Т+ та CD4+ клітин знижувався, а CD8+ клітин зростав [43]. Сvineць зумо-

вливав зростання кількості клітин, які утворюють розетки з еритроцитами овець [24]. У мишей, які піддавалися впливу ацетату свинцю в концентрації 12 мг/кг спостерігалось зниження вмісту макрофагів в селезінці [25].

За умов перебування риб у воді з підвищеними концентраціями даного токсиканту відбувається зміна загальної кількості лейкоцитів, відсоткового вмісту нейтрофілів та лімфоцитів [50]. Ці показники зазнають змін в організмі риб навіть після виходу із забрудненого свинцем середовища. Збільшення концентрації іонів свинцю в організмі *Alburnus alburnus* спричиняло зростання відсоткового вмісту гранулоцитів та зниження агранулоцитів [51].

Окрім кількісних змін свинець викликає і функціональні перебудови в лейкоцитах [52]. Так, короточасна дія іонів свинцю посилює їх проліферацію [10]. Разом з тим, встановлено [141] і зниження проліферативної активності лімфоцитів селезінки у мишей лінії B6C3F1, що піддавались дії ацетату свинцю в концентрації 12 мг/кг. Аналогічний ефект спостерігався у мишей лінії CBA/J через 28 днів після введення їм ацетату свинцю (2,0 та 10 мМ) [25].

Іони свинцю також зумовлюють зміни і в гуморальному імунитеті людини та тварин. При наявності в середовищі цього металу в організмі людей зростає продукція цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 та  $\gamma$ -інтерферону [24]. Разом з тим, виявлено, що свинець може знижувати продукцію інтерлейкіну-4 [53]. Вивчення фракційного складу білків сироватки крові коропа під впливом суміші ртуті, свинцю, міді та нікелю показало, що рівень глобулінів зростає на 20-ій годині, а потім знижується на 72-ій годині, вміст сироваткових альбумінів знижується [54]. Короточасна дія іонів свинцю посилює продукцію імуноглобулінів [10]. Але ж звертає увагу, що у дітей, які проживають на території забрудненій іонами свинцю, спостерігається зниження вмісту секреторного IgA [49, 55]. Вплив іонів свинцю в концентрації 25 та 50 мг/кг спричиняв зниження рівня IgG у щурів, тоді як вміст IgA та IgM залишався незмінним [25].

Іони свинцю зумовлюють зміни в концентрації білків “гострої фази”. У працівників, які контактують з свинцем на виробництві, спостерігається зниження показника насичення трансферину залізом [34, 56]. Також виявлено зниження активності церулоплазміну зі зростанням концентрації іонів свинцю в крові людей [56]. Все ж таки, рівень церулоплазміну в дітей, що проживають на забрудненій свинцем території був вищим, ніж у дітей, які проживають на території, де вміст металу є в межах норми [55]. До того ж, не спостерігалось змін в активності церулоплазміну в робітників підприємств з виготовлення батарей [57]. Вивчення паралельного впливу іонів свинцю в концентраціях 12 та 500 мкг/мл та етанолу в концентрації 5 г/кг протягом 6 тижнів показало, що у щурів у відповідь на дію стресу зростає показник насичення трансфе-



рину залізом та знижується активність церулоплазміну [49]. 14-денна експозиція коропів *Cyprinus carpio* L. у середовищі з іонами свинцю в концентрації 0,2 мг/л спричинила також зниження вмісту церулоплазміну на 25% [58].

Встановлено, що іони свинцю можуть змінювати активність антимікробних ферментів. Так, при інтраперитонеальному введенні в організм щурів іонів свинцю в низьких концентраціях протягом 4 тижнів зумовлює зниження активності тканинного лізоциму [43]. Проте додавання самкам щурів лінії Wistar 2,0% ацетату свинцю у питну воду протягом 2-3 місяців зумовило зростання активності лізоциму [44]. Разом з тим, в організмі самців мишей лінії Wistar, яким давали аналогічну дозу металу протягом 2 місяців активність даного ферменту не змінювалась [59]. При вивченні впливу іонів свинцю на активність мієлопероксидази в організмі собак встановлено, що додавання в їжу підвищених концентрацій даного токсиканту спричиняють зменшення активності мієлопероксидази гранулоцитів. Зниження активності ферменту корелювало зі зростанням концентрації іонів свинцю у крові тварин [60].

Відмічено також посилення алергічної та автоімунної функцій організму [10]. Так, в сироватці крові працівниць заводів, де для виробництва використовується свинець, знайдено аутоантитіла до білків, що синтезуються нейронами: нейронального цитоскелетного білка, білків нейрофіламентів та основного мієлінового білка [53].

**Висновок.** Таким чином, вплив іонів свинцю може спричинити зміни імунного статусу та імунної відповіді. Важкі метали можуть впливати на імунну відповідь організму на різних стадіях її прояву, модифікувати ранню та пізню запальну реакцію, змінюючи кількість циркулюючих Т і В-лімфоцитів, природних кіллерів та клітин імунної пам'яті. Є відомості про те [49], що свинець стимулює продукцію цитокінів та антитіл.

### *Література*

1. Пилипенко Ю.В. Оцінка харчової якості риб-біомеліораторів на вміст важких металів / Ю.В.Пилипенко // Гидробиологический журнал. – 2007. – Т.43, №5. – С. 64-77.
2. Пінкіна Т. Розмірно-вагові характеристики та виживання молоді ставковика озерного (Mollusca, Pulmonata, Lymnaeidae) в токсичному середовищі / Т.Пінкіна // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2008. – Вип.48. – С. 123-128.
3. Сондак В.В. Особливості формування стресових ситуацій та ризику виживання аборигенної іхтіофауни в поверхневих водах України / В.В.Сондак // Доповді НАН України. – 2008. – №7. – С. 191-200.
4. Синюк Ю.В. Обмін амінокислот і фракційний склад білків у організмі коропа за дії іонів марганцю, цинку, міді та свинцю: автореф. дис. на

- здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: 03.00.04 / Ю.В.Синюк – Львів, 2003. – 17 с.
5. Заботкина Е.А. Влияние тяжелых металлов на иммунофизиологический статус рыб / Е.А.Заботкина, Т.Б.Лапирова // Успехи современной биологии. – 2003. – Т.123, №4. – С. 401-408.
  6. Содержание тяжелых металлов в тканях некоторых черноморских рыб и их влияние на уровень окислительной модификации белков / С.О.Омельченко, Ю.А.Граб, И.Н.Залевская [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия “Биология, химия”. – 2007. – Т.20, №3. – С. 59-64.
  7. Farombi E.O. Biomarkers of oxidative stress and heavy metal level as indicators of environmental pollution in African cat fish (*Clarias gariepinus*) from Nigeria Ogun river / E.O.Farombi, O.A.Adelowo, Y.R.Ajimoto // International journal of environmental research and public health. – 2007. – Vol.4, №2. – P. 158-165.
  8. Гидрохимические показатели состояния окружающей среды: справочные материалы / Под ред. Т.В.Гусевой. – М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2007. – 192 с.
  9. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В.Скальный. – М.: Издательский дом “ОНИКС 21 век”: Мир, 2004. – 216 с.
  10. Параняк Р.П. Шляхи надходження важких металів в довкілля та їх вплив на живі організми / Р.П. Параняк, Л.П. Васильцева, Х.І. Макух // Біологія тварин. – 2007. – Т.9, №1-2. – С. 83-89.
  11. Оксидативні реакції рослин прируслової ділянки ріки Тиса / О.Пацула, М.Кобилецька, О.Терек [та ін.] // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2008. – Вип.41. – С. 201-204.
  12. Gayathri M.R. Evaluation of lead toxicity and antioxidants in battery workers / M.R.Gayathri, V.S.Beena, K.Sudnaa // Biochemical research. – 2007. – Vol.19, №1. – P. 1-4.
  13. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П.Авцын, А.А.Жаворонков, М.А.Риш [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
  14. Malformations of newly hatched common carp larvae / B.Jezierska, K.Lugowska, M.Witeska [et al.] // Polish agricultura and hydrobiology. – 1999. – Vol.44. – P. 262-267.
  15. Висоцька В.Г. Вплив солей важких металів на хроноритми фібринолізу та необмеженого протеолізу в тканинах нирок і печінки / В.Г.Висоцька // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т.10, №4. – С. 22-25.
  16. Филенко О.Ф. Основы водной токсикологии / О.Ф.Филенко, И.В.Михеева. – М.: Колос, 2007. – 144 с.
  17. Курляк І.М. Корекція цеолітом гематологічних показників та метаболітів вуглеводного обміну в крові корів за умов техногенного наван-

- таження / І.М.Курляк // Науковий вісник ЛНУВ та БТ імені С.З.Гжицького. – 2007. – Т.9, №3. – С. 102-105.
18. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности / Н.В.Лазарев. – Л.: Химия, 1977. – 608 с.
19. Трахтенберг И.М. Свинец и другие тяжелые металлы во внешней среде после Чернобыльской катастрофы (к экологической ситуации в Украине) / И.М.Трахтенберг, В.М.Шестопапов, М.В.Набока [и др.] // Международный медицинский журнал – 1998. – №3. – С. 94-98.
20. Exposure to arsenic and lead on neuropsychological development in Mexican children / J.Calderon, M.E.Navarro, M.E.Jimenez-Carpeville [et al.] // Environmental research. – 2001. – Vol.85, №2. – P. 69-76.
21. Столяр О.Б. Роль металотіонеїнів в детоксикації йонів міді, цинку, марганцю та свинцю в організмі прісноводних риб і молюсків: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д.б.н.: 03.00.04 / О.Б.Столяр – Львів, 2004. – 30 с.
22. Трахтенберг И.М. Книга о ядах и отравлениях / И.М.Трахтенберг. – Киев: Наук. думка, 2000. – 358с.
23. Humoral and cellular immune responses to *Pasteurella multocida* in fish exposed to heavy metal polluted water / M.P.Saxena, P.Kaur, H.M.Saxena [et al.] // The internet journal of veterinary medicine – 2009. – Vol.6, №1.
24. Villanueva M.B.G. Cytokine production by human peritoneal blood mononuclear cells after exposure to heavy metals / M.B.G.Villanueva, S.Koizumi, H.Jonai // Journal of health science. – 2000. – V. 46. – P. 358-362.
25. Immunotoxicity of heavy metals in relation to Great Lakes / J.Bernier, P.Brousseau, K.Krzystuniak [et al.] // Environmental health perspectives. – 1995. – Vol.103. – P. 23-35.
26. Coetzee L. Metal concentrations in *Clarias gariepinus* and *Labeo umbratus* from the Olifants and Klein Olifants river, Mpumalanga, South Africa: zinc, copper, manganese, lead, chromium, nickel, aluminium and iron / L.Coetzee, H.H.Du Preez, J.H.J.Van Vuren // Water SA. – 2002. – Vol.28, №4. – P. 433-448.
27. Bio-accumulation of lead in the bodies of major carp (*Catla catla*, *Labeo rohita* and *Cirrhina mrigala*) during 96-h LC50 exposure / A.Javid, M.Javed, S.Abdullah [et al.] // International journal of agriculture & biology. – 2007. – Vol.9, №6. – P. 909-912.
28. Brumbaugh W.G. Concentration of cadmium, lead, and zinc in fish from mining-influenced waters of Northeastern Oklahoma: sampling of blood, carcass, and liver for aquatic biomonitoring / W.G.Brumbaugh, C.J.Schmitt, T.W.May // Archives of environmental contamination and toxicology. – 2005. – Vol.49, №1. – P. 76-88.
29. Schmitt C.J. Concentration of arsenic, cadmium, copper, lead, selenium, and zinc in fish from the Mississippi River basin, 1995 / C.J.Schmitt // Environmental monitoring and assessment. – 2004. – Vol.90, №1-3. – P. 289-321.

30. Tulasi S.J. Effects of lead on the spawning potential of the fresh water fish, *Anabas testudines* / S.J.Tulasi, P.U.M.Reddy, J.V.Ramana Rao // *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. – 1989. – Vol.43. – P. 858-863.
31. Vinodhini R. Bioaccumulation of heavy metals in organs of fresh water fish *Cyprinus carpio* (Common carp) / R.Vinodhini, M.Narayanan // *International journal of environmental science and technology*. – 2008. – Vol.5, №2. – P. 179-182.
32. Distribution of metals in tissues of the common carp (*Cyprinus carpio* L.) / O.Čelechovská, Z.Slobodová, V.Žlábek [et al.] // *Acta vet. BRNO*. – 2007. – Vol.76. – P. 93-100.
33. Distribution of heavy metals in tissue of freshwater fish in Lithuania / B.Staniskiene, P.Matusevicius, R.Budrekiene [et al.] // *Polish international journal of environmental studies*. – 2006. – Vol.15, №4. – P. 585-591.
34. Goldstein R.M. Comparison of trace element concentrations in tissue of common carp and implications for monitoring / R.M.Goldstein, L.R.DeWeese // *Journal of the american water resources association*. – 1999. – Vol.35, №5. – P. 1133-1140.
35. Bioaccumulation of chromium, manganese, nickel and lead in the tissues of the moggel, *Labeo umbratus* (Cyprinidae) / W.Dam, M.Nussey, JHJ.Vuren [et al.] // *Water SA*. – 2000. – Vol.26, №2. – P. 269-286.
36. Natural bioremediation of heavy metals through nematode parasite of fish / R.Azmat, S.Fayyaz, N.Kazi [et al.] // *Biotechnology*. – 2008. – Vol.7, №1. – P. 139-143.
37. Varanasi U. Structural alterations in fish epidermal mucus produced by water-born lead and mercury / U.Varanasi, P.A.Robisch, D.C.Malins // *Nature*. – 1975. – №258. – P. 431-432.
38. Vinodhini R. The impact of toxic heavy metals on the hematological parameters in common carp (*Cyprinus carpio* L.) / R.Vinodhini, M.Narayanan // *Iranian journal of environmental health science & engineering*. – 2009. – Vol.6, №1. – P. 23-28.
39. Bergdahl I.A. Lead-binding proteins – a way to undeestand lead toxicity? / I.A.Bergdahl // *Analisis magazine*. – 1998. – Vol.26, №6. – P. 81-84.
40. Arunkumar R.I. Differential effect of chromium compounds on the immune response of the African mouth breeder *Oreochromis mossambicus* (Peters) / R.I.Arunkumar, P.Rajasekaran, R.D.Michael // *Fish and shellfish immunology*. – 2000. – Vol.10, №8. – P. 667-676.
41. Distributions of metals in the food web of fishponds of Kolleru Lake, India / S.Adhikari, L.Ghosh, B.S.Giri [et al.] // *Ecotoxicology and environmental safety*. – 2009. – Vol.72, №4. – P. 1242-1248.
42. Изменение некоторых характеристик крови и накопление тяжелых металлов в организме карповых рыб в районах с разной антропогенной нагрузкой / О.Е.Мазур, С.В.Гомбоева, Н.М.Пронин [и др.] // IX Съезд Гидробиологического общества РАН. Тезисы докладов. – Тольятти, 2006. – Т.2. – С. 5.

43. Effects of lead administration at low doses by different routes on rat spleen. Study of response of splenic lymphocytes and tissue lysozyme / C.Teijon, R.Olmo, M.D.Blanco [et al.] // *Toxicology*. – 2003. – Vol.191, №2-3. – P. 245-258.
44. Dose-related proximal tubular dysfunction in male rats chronically exposed to lead / A.Vyskocil, J.Panci, M.Tusi [et al.] // *Journal of applied toxicology*. – 1995. – Vol.9, №6. – P. 395-399.
45. Acute morphological and physiological effects of lead in the neotropical fish *Prochilodus lineatus* / C.B.R.Martinez, M.Y.Nagae, C.T.B.V.Zaia [et al.] // *Brazilian journal of biology*. – 2004. – Vol.64, №4. – P. 797-807.
46. Vosyliene M.Z. Comparative studies of sublethal effects of ammonia on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) at different stage of its development / M.Z.Vosyliene, N.Kazlauskiene // *Acta zoologica Lituanica*. – 2004. – Vol.14, №1. – P. 13-18.
47. Vosyliene M.Z. Distinctive features of changes in biological parameters of rainbow trout exposed to heavy metal model mixture / M.Z.Vosyliene // *Ekologia*. – 2002. – Vol.2. – P. 22-25.
48. Ecotoxicology and innate immunity in fish / N.C.Bols, J.T.Brubachen, R.C.Ganssip [et al.] // *Development and comparative immunology*. – 2001. – V.25. – P. 853-879.
49. The interactions of copper, lead and ethanol in rats: effects on some biochemical parameter of blood / K.Miniuk, J.Moniuszko Jakoniuk, E.Kulikowska [et al.] // *Polish journal of pharmacology & pharmacy*. – 1989. – Vol.4, №3. – P. 273-280.
50. Witeska M. Stress in fish – hematological and immunological effects of heavy metals / M. Witeska // *Electronic journal of ichthyology*. – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 35-41.
51. Baltova S. Some morphological and pathological modifications of the blood cells from *Alburnum laburnum* in intoxications with heavy metals / S. Baltova, I. Velcheva // *Proceedings of the Balkan scientific conference of biology in Plovdiv (Bulgaria)*. – 2005. – P. 461-467.
52. Immunotoxicity of co-exposure to heavy metals: in vitro studies and results from occupational exposure to cadmium, cobalt and lead / D.Jung, U.Bolm-Audorff, A.Faldum [et al.] // *Experimental and clinical sciences, international online journal for advances in sciences*. – 2003. – Vol.2. – P. 1611-2156.
53. Stejskall J. The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology / J.Stejskall, V.D.M.Stejskall // *Neuroendocrinology letters*. – 1999. – Vol.20. – P. 351-364.
54. Gopal V. Effects of heavy metals on the blood protein biochemistry of the fish *Cyprinus carpio* and its use as a bio-indicator of pollution stress / V.Gopal, S.Parvathy, P.R.Balasubramanian // *Environmental monitoring and assessment*. – 1997. – Vol.48. – P. 117-124.
55. Seasonal variations in the level of immunoglobulins and serum proteins of children differing by exposure to air-borne lead / M.Wagnerova,

- V.Wagner, Z.Madlo [et al.] // Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology. – 1986. – Vol.30, №2. – P. 127-138.
56. Leelakunakorn W. Ceruloplasmin oxidase activity as a biomarker of lead exposure / W.Leelakunakorn, R.Sriworawit, S.Soontaros // Journal of occupational health. – 2005. – Vol.47, №1. – P. 56-60.
57. Rao M.G. Evaluation of lead toxicity and antioxidants in battery workers / M.G.Rao, B.V.Shetty, K.Sudha // Biomedical research. – 2007. – Vol.19, №1. – P. 1-4.
58. Зіньковська Н.Г. Функціонування антиоксидантних систем у крові риб при інтоксикації йонами міді, цинку, марганцю і свинцю: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: 03.00.04 “Біохімія” / Н.Г.Зіньковська. – Чернівці, 2003. – 22 с.
59. Renal alterations in female rats following subchronic lead exposure / A.Vyskocil, V.Semecky, Z.Fiala [et al.] // Journal of applied toxicology. – 1995. – Vol.15, №4. – P. 257-262.
60. Induction of myeloperoxidase deficiency in granulocytes in lead-intoxicated dogs / K.C.Caldwell, L.Taddeini, R.L.Woodburn [et al.] // Blood. – 1979. – Vol.53, №4. – P. 588-593.

## IMMUNOTOXICITY OF LEAD AND ITS COMPOUNDS

**S. I. Danyliv**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University;  
76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2; e-mail: danylivsveta@rambler.ru*

*Lead is one of the most toxic and dangerous to living organisms chemical element, the monitoring of which is necessarily. It is found that salts of this metal have expressed toxic action on cell membrane. Lead ions causes serious deformation of the body on the early stages of embryonic development and in adults organisms lead also causes degenerative and necrobiotic changes in gills and skin. Accumulation of lead in the body depends on gender, period, and the size of individuals. It is known that most metals accumulate in the smallest size organisms. Effect of lead ions depends on way of entering in the body: the intraperitoneal entering causes the increase of the spleen size, while adding it to drinking water causes the growth of the kidney. As in chronic poisoning, and under acute toxicant action inhibits the activity of the immune system. In particular, the presence of lead ions in environment leads to a decrease number of T- and B-lymphocytes and natural killers, an increase of neutrophils and reduce the number of monocytes, basophils and lymphocytes.*

**Key words:** *lead, bioaccumulation, immunotoxicity, humoral factors, "acute phase proteins".*

# Інформація

УДК 616-06+57.017.6+7.072.3

## ХВОРОБИ І СМЕРТЬ Т. Г. ШЕВЧЕНКА

**С. М. Геник**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра загальної хірургії; 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;  
тел. +380 (342) 52-82-40; e-mail: [sgenyk@rambler.ru](mailto:sgenyk@rambler.ru)*

*Подвижницьке життя і творчість кріпацького сина, цього геніального українського поета повинно завжди стояти перед нашими очима, перед очима наших дітей, внуків і правнуків, доки Україна не стане українською.*

**Ключові слова:** *Тарас Шевченко, А. Козачковський, тиф, пропасниця, ревматизм, подвижницьке життя.*



Жодне з біографічних джерел, що стосується стану здоров'я Т.Г.Шевченка не належить перу лікаря. До того ж поет завжди байдуже ставився до свого стану здоров'я, не звертав на себе увагу. Відсутні будь-які лікарські записи його недомагань. А висловлювання про свою хворобу дуже короткі і скупі.

Пройшло більше, ніж сто п'ятдесят років після смерті поета і тепер дуже важко доповнити ці матеріали новими свідченнями його сучасників чи новими документальними даними. На цьому фоні появилися навіть різні спекуляції щодо здоров'я поета різного роду недолугими бузинами.

В батьків Тараса Григоровича було шестеро дітей, поет був третьою дитиною в сім'ї. Його мати Катерина Якимівна померла на 32 році життя, коли Тарасові минуло 9 років.

Батько Т. Шевченка Григорій Іванович теж помер у молодому віці, через два роки після смерті дружини, коли Тарасові сповнилося 11 років. Дід Т. Шевченка Іван прожив 115 років.

Про хвороби раннього дитинства поета нічого не відомо, за винятком віспи. Поет виростав серед нестатків і злиднів бідної кріпацької родини, часто голодував, а, ставши круглим сиротою, життя стало ще тяжчим. Часті побої, несприятливі побутові умови, непосильна робота позначалися на здоров'ї підлітка. Збереглися дані про деякі його недуги.

Якщо аналізувати роки наймитування Тараса в отця Кошиця, а потім козачкування в пана Енгельгарда аж до 23 річного віку, то складається думка, що тоді в нього не було ніяких хвороб. А вже в перший петербурзький період життя Т.Г. Шевченка почали переслідувати серйозні захворювання: весною 1837 року він важко хворів і довго лежав у лікарні св. Марії Магдалини. Вісім діб він був непритомний. Його лихоманило. Недуга тривала довго, перебіг її був тяжкий, одужання ішло повільно. Друзі щоденно приходили до лікарні, щоб довідатись про стан здоров'я і кожного разу дізнавалися, що хворий перебуває у стадії марення. В цей період життя юнака було на межі смерті.

Восени 1839 року Т.Г. Шевченко знову серйозно захворів – на цей раз важким тифом. І це не дивно, якщо врахувати вологий та холодний клімат північної столиці, виснажливу роботу в Ширяєва, погані побутові умови: життя на мансарді, прибудованій до комина, – тоді, як для особистого життя, для малювання та перших спроб віршування у талановитого кріпака залишалися лише білі ночі Літнього саду, недільні, або святкові дні.

Ця дуже важка хвороба у 25-річного Тараса супроводжувалася двотижневою гарячкою та втратою свідомості впродовж восьми днів, коли життя юнака було на межі смерті. Т.Г. Шевченко спочатку лежав на квартирі, а потім друзі перевезли його до Академії мистецтв, де він пролежав усю хворобу на тих же антресолях, які в майбутньому стануть його останнім житлом – після повернення із заслання.

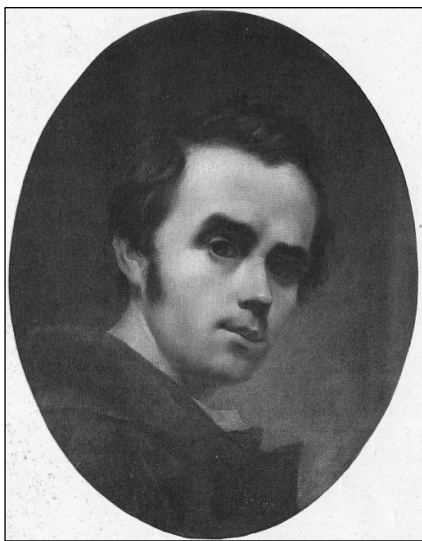


Рис. Автопортрет Т.Г.Шевченка (1840-1841 рр.)

Під час тифу Т.Г. Шевченка доглядав його найближчий друг по Академії мистецтв Ф.П. Пономарьов. Він згадував: «На цих антресолях мій бідолашний Тарас перебував під час тяжкої своєї хвороби, яка поглинала наші мізерні кошти. В цей самий час він намалював олійними фарбами автопортрет.

У всіх виданнях цей автопортрет Т.Г. Шевченка датується 1840-1841 р., а це означає, що він написаний відразу після виснажливої хвороби. Якщо уважно його розглядати, то видно змучене тифом худорляве чорне обличчя молодого поета: запалі сумні очі, загострені риси.



В 1840 році навесні, також у Петербурзі, поет знову заразився тифом, доглядаючи свого хворого вчителя – художника Карла Брюллова. Очевидно, що це був висипний тиф і Тарас Григорович теж тяжко пережив його.

В Петербурзі періодично лютували інфекційні захворювання. Від тифу тоді не існувало ні засобів профілактики, ні методів лікування.

Втретє поет тяжко захворів у 1842 році в час морської подорожі до Данії і Швеції. У листі до вчителя Харківської гімназії П.М. Корольова він писав: «...так занедужав, що ледве привезли мене в Ревель, там трошки очуняв. Приїхав у це прокляте болото та й не знаю, чи вже виїду. Хоч лікар і говорить, що нічого, одначе так кивне головою, що аж сумно дивитися. Сьогодні оце трошки легше стало, можна хоч перо в руках удержати. А, лебедику, як не хочеться кидати землю, хоч вона і погана, а треба буде, хоч воно ще і рано. Молю тільки милосердного Бога, щоб поміг мені весни діждати, щоб хоч умерти на Україні». Невідомо, що це була за хвороба, але поет змушений був ще довго лікуватися по поверненні до Петербурга і мав підстави побоюватися смерті.

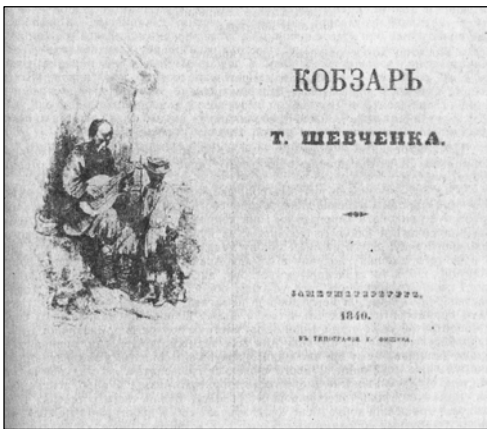


Рис. «Кобзар». Перше видання (1840 р.)

В цей тяжкий для нього час Т.Г. Шевченко почав писати вірші. Сам він оповідав, що почав писати вірші ще в 1837 році, коли жив у Ширяєва і що з тих його «спроб» збереглася лише одна балада «Причинна», написана у Літньому саду, під час білих ночей. 18 листопада 1838 року Є. Гребінка писав до Харкова Г. Квітці-Основ'яненкові: «...тут є у мене один земляк Шевченко, що то за завзятий писати вірші, то нехай йому сей та той! Як що напише, то

тільки цмокни та вдар руками об поли!».

Поміщик Мартос запропонував Т. Шевченкові видати його вірші, познайомившись із знайденими на підлозі уривками «Тарасової ночі» і захопився їх поетичністю. Було це у кінці січня 1840 року. Тарас Шевченко назвав свою збірку «Кобзарем», а В. Штернберг зробив для неї ілюстрацію

В травні 1843 року Т. Шевченко здійснює свою мрію – через 14 років приїздить на Україну вже вільною людиною, автором «Кобзаря». Він гостює у Репніних і княжній Варварі Репніній дарує свій автопортрет. Княжна Варвара писала: «Був він середнього росту, але міцної тілесної будови. Широкі плечі, широка талія й легка сутулість надавала його постаті того особливого характеру...Був русявий. На перший погляд обличчя його видавалося звичайним, але кожного, хто хоч трохи при-



Рис. Автопортрет Т.Шевченка (1843 р.)

глянувся до нього чарували його невеликі але виразисті сірі очі, що світилися надзвичайним розумом і дивною добрістю».

Звідси виїжджає в Яготин, де мав якісь болячки на тілі, від яких лікував його доктор Фішер.

Середину серпня 1845 року Т. Шевченко провів у свого знайомого лікаря А.О. Козачковського в Переяславі. А. Козачковський познайомився з Т. Шевченком іще на початку 1842 року в Петербурзі, повернувшись із подорожі навколо світу. Покинувши тоді посаду лікаря російського флоту, він від 1844 року був міським лікарем у Переяславі. Був він людиною

високих моральних прикмет, українським патріотом і дуже цікавився народною поезією.

Про приїзд Т.Г. Шевченка до А. Козачковського розповідав онук лікаря. «А що пан лікар дома? – запитав поет дружину Козачковського. Шевченко був у простому селянському одязі і вона прийняла його за одного з відвідувачів лікаря... На запитання чи не потрібно йому медичної допомоги, Тарас Григорович відповів, що й допомога йому потрібна (він справді трохи нездужав), та й поговорити про дещо з лікарем йому треба, але якщо лікар спить, то й він поспить.



Рис. Автопортрет Т.Шевченка із свічкою (1845 р.)

Незнайомиць забрався в густу траву, підклав під голову бриль і заснув. Козачковська була здивована поведінкою відвідувача, проте дуже скоро з'ясувалося і приятелі сердечно привітали один одного». Так він прожив у А. Козачковського два тижні.

26 вересня Т. Шевченко відвідав родичів у Кирилівці. В цей час в нього вже була гарячка. А потім був у Зеленій Діброві, де вже був хворий, в жовтні переїхав в Миргород, Мар'їнськ, знову в Миргород, куди приїхав, простудившись у дорозі, в Лубни, Іскрівці, в Березову Рудку. В цей час його часто лихоманило. Цю недугу біограф О. Кониський називає

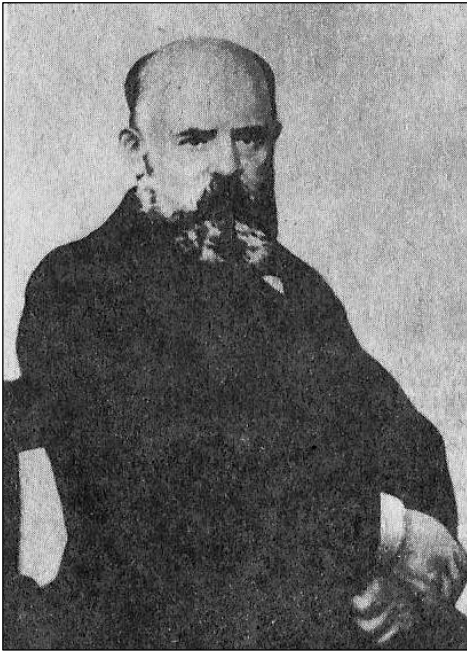


Рис. А Козачковський – знайомий Т.Шевченка

членко приїхав до мене знову хворий і прожив у мене близько двох місяців. Уранці він звичайно писав, зовсім не прагнучи залишитися наодинці. Він писав ніби граючись... Переборюючи приступи недуги, Т. Шевченко продовжував працювати. В цей час він завершив роботу над поемою «Наймичка», «Кавказ», написав вступ до поеми «Єретик».



Рис. Автопортрет Т.Шевченка із свічкою (1845 р.)

«якоюсь, тифозною хворобою». Можливо це було захворювання поворотним тифом. Під час видужання поет був дуже слабкий, блідий, «голова була обрита після недавньої гарячки», згадував О.С. Чужбинський.

Тифи (черевний і висипний) можуть викликати різні запальні процеси і явища переродження серцевого м'яза і прирікати людину, яка перенесла тиф на серцеву недугу з явищами декомпенсації.

Лікувався поет у А. Козачковського тричі до жовтня 1845 року. Спершу перебіг хвороби був не важким і на фоні лікування було відмічено покращення, що дозволило у службових справах поїхати у Київ.

За спогадами А Козачковського: «У жовтні того ж року Т. Шев-

ченко приїжджав у Київ: був зархований до складу співробітників Археографічної комісії. 28 листопада одержав подорожню та гроші для подальшої роботи. За завданням Археографічної комісії всю осінь 1845 року Т.Шевченко багато мандрував Україною. Мандруючи, він зупинявся переночувати в кращому випадку у знайомих, нерідко в готелях, на поштових станціях, або в дорожніх трактирах. Їхні санітарні умови, за рідким випадком, були жахливими. О. Афанасьєв-Чужбинський у 1847 році писав: «Брудний коридор, неохайні номери, верескливі пацюки, закіптюжені самовари, обірвані полові, з постійним

димом грубки». Бруд, мухи, таргани, блохи, воші, пацюки і миші були звичайним явищем цих закладів, які нерідко ставали розсадниками інфекційних захворювань.

Між жовтнем та груднем 1845 року Т. Шевченко написав п'ятнадцять творів, серед яких велика частина своїх найсильніших суспільно-політичних поезій.

Прийнявши приписані А. Козачковським ліки, Т. Шевченко намагався заснути, але марно. У переддень різдвяних свят в будинку лікаря А Козачковського важко хворий поет, думаючи про можливу смерть написав вірш «Як умру, то поховайте» («Заповіт»). Тільки важкий перебіг хвороби та загроза чи страх смерті, емоції нездійснених планів молодой людини змусили до написання прощального вірша при світлі свічки, у невеличкій кімнаті гостинного лікаря.

«Заповіт» Т.Шевченка закінчується словами:

Як понесе з України  
У синєє море  
Кров ворожу... отоді я  
І лани і гори –  
Все покину і полину  
До самого Бога  
Молитися...а до того  
Я не знаю Бога.

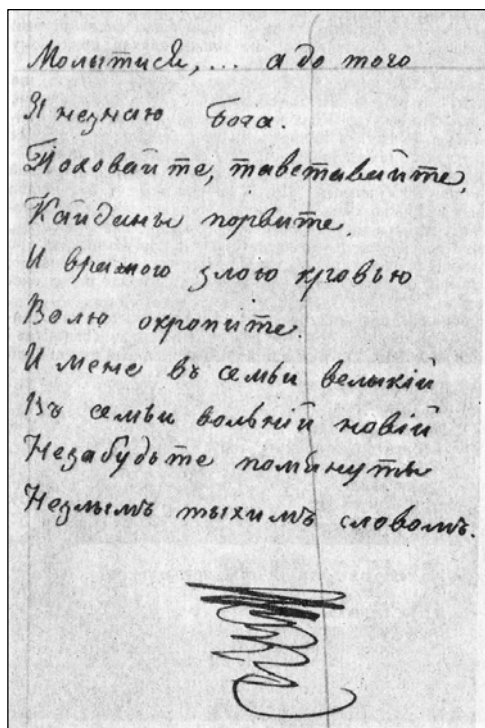


Рис. Автограф вірша «Заповіт» Т.Шевченка (1845 р.)

Навіть, будучи похороненим у рідній землі, Т. Шевченко не дозволяє своїй душі заспокоїтися, а залишається зі своїм народом, доки він не стане вільним, порвавши кайдани гнобителів. Коли доводило, що неволя і загибель України судилася Богом, – він підняв бунт проти самого Бога.

Невдовзі після нового року Т. Шевченко став почувати себе краще і, залишивши Переяслав, вирушив в Яготин. В середині лютого 1846 року за завданням Археологічної комісії для продовження історико-етнографічних досліджень Т. Шевченко вирушив на Лубенщину.

У лютому 1847 року в Київському університеті відкрилася вакансія вчителя малювання, на яку був затверджений Т.Г. Шев-

ченко. Але невдовзі 5 квітня цього ж року Т. Шевченко був заарештований у зв'язку з розгромом Кирило-Мефодіївського братства. «Братчиків» покарали на різні терміни ув'язнення і заслання. Т.Г. Шевченка за писання «свавільних» і «бунтівних» віршів було заслано солдатом до Оренбурзького окремого корпусу. Цар Микола I затвердив покарання і біля прізвища поета дописав: «Під найсуворіший нагляд і з заборобою писати і малювати».

В юридичній практиці існує поняття про так зване «пасивне вбивство». Цим методом дуже часто користувався такий винахідливий ексектор, як цар Микола I. Російський деспот власноручно дописав вирок придворних суддів про висилку. З цього приводу знедолений Т.Г. Шевченко писав: «Трибунал под председательством самого сатаны не мог би произвести такого холодного, нечеловеческого приговора».

Після вироку Тарас Григорович написав останній акорд пісні про смерть:

І мене не мине –  
На чужині зотне,  
За решоткою задавить,  
Хреста ніхто не поставить  
І не пом'яне.

Т.Г. Шевченка у солдатській формі з фельд'єгерем доставили в Оренбург і призначили у 5-й батальйон, розташований у далекій Орській фортеці.



Рис. Автопортрет Т.Шевченка (1847 р.)

«Шевченка, – писав В. Белінський – заслали на Кавказ солдатом. Мені не шкода його. Коли б і я був суддею, я покарав би не гірше. Я маю особисту відразу до таких лібералів! Це вороги всякого поступу. Своїми зухвалими дурницями вони дратують уряд, роблять його підозрілим і викликають гострі заходи, згубні для освіти і письменства. Ой уже мені ті хахли! Культивують лібералізм в ім'я галушок і вареників із свинячим салом!».

Якщо прискіпливо вивчати всі відомі випадки нездужання Тараса Григоровича, то треба врахувати також «слабкі прикмети пропасниці», які відчував поет у червні 1847 року після надзвичайно далекої дороги з Петербурга до Оренбурга – в солдатчину. Незважаючи на літню пору, дала про себе знати велика перевтома на тлі виснажливої дев'ятиденної дороги, безсоння та різкої зміни клімату... А ще така деталь цього моменту: «Жандарм привіз його вночі, прямо в ордонансга-

уз, де Шевченко в прихожій проспав всю ніч на підлозі». Тут можна було підхопити будь-яку хворобу.

На перший погляд, складається враження про незначне нездужання, з яким молодий організм поета начебто дуже легко впорався. Але, якщо врахувати пережите Т. Шевченком, а також велике моральне потрясіння, пов'язане з арештом, утримання у вологих казематах Третього відділення, допитами і невтішною перспективою солдатчини і поспішну далеку 2110 кілометрову дорогу з її незручностями та проблемами – все це не проста річ. Досить перевтомленій людині переспати одну ніч на підлозі, щоб остаточно підірвати своє здоров'я, або значно послабити організм.

Саме так, з отих «слабких прикмет пропасниці» у Т.Г.Шевченка дійшло до ревматизму. Сам поет звертав увагу на цей факт: «Нездужаю з того дня, як привезли мене в цей край... Бодай і ворогові моему лютому не довелося так каратись, як я тепер караюсь. І до всього того треба було ще й занедужать, восени мене мучив ревматизм». А далі додався скорбут (цинга) через брак рослинної їжі (вітамінів). Тоді в нього «зуби й очі так боліли, що не знав, де й дітись».



Рис. Автопортрет Т.Шевченка (1849 р.)

На солдатських автопортретах перших місяців і років заслання видно різочі переміни у зовнішньому вигляді поета. Перед нами мало схожий на себе Т. Шевченко-солдат: хворобливий, засмучений, пригнічений, худий, блідий, лисіючий. Він уже виглядав значно старшим за свої 33-34 роки. І власноручний напис відчаю під останнім автопортретом: «Чи довго ще мені в оцій незамкненій тюрмі, понад оцим нікчемним морем, нудити світом?».

Жорстока помста і задумана царем методика знищення непокірного поета – українця швидко дала свої результати.

Уже через шість місяців заслання Т.Г. Шевченко був доведений до відчаю не лише важкою та принизливою солдатською муштрою, але й нападами ревматизму. У листі до А.Лизогуба від 11 грудня 1847 року він вилив свій біль та жаль такими гіркими словами: «А ночі, ночі! Господи. Які страшні та довгі!.. та ще й в казармах... ей богу з нудьги одурію».

В інших листах до друзів Тарас Григорович постійно згадував про гірку солдатську долю: що «безнадія давить серце», що лихоліття солдатчини «душу катують». А у листі до В.А. Жуковського звучить його крик душі: «Не дайте мне с тоски умереть!..»

Поета можна зрозуміти: дні проходили ще з лихом наполовину, хоч у муштрі та втомі, але все одно час минав швидко. А довгими, як рік, грудневими ночами Тарас Григорович залишався в казармі сам на сам із своїми важкими думами... Поета мучило страшне безсоння, нудьга та безнадія... Нерви були натягнуті, як струни. Все дратувало, виводило з рівноваги, навіть мишачий шурхіт не давав спати. Повіки злипалися, а сон не йшов...

Стомлені та звичні до всього солдати спали богатирським сном, а Т.Г. Шевченко не переносив хропіння та гіркого смороду солдатського поту і запаху махорки. Думи насувалися, як чорні хмари. Мучила ностальгія за минулим та страх перед майбутнім.

Довічна солдатчина та ще абсолютна заборона писати і малювати для Т. Шевченка, наділеного кипучою енергією до творчості була рівнозначною моральною катастрофі, при якій він почував себе обезкриленим птахом. Заслання було для нього важкою Голгофою.

Благаю Бога, щоб світало:  
Мов волі, світу сонця жду,  
Цвіркун замовкне, «зорю б'ють»,  
Благаю Бога, щоб смеркало,  
Бо на позорище ведуть  
Старого дурня муштрувати.

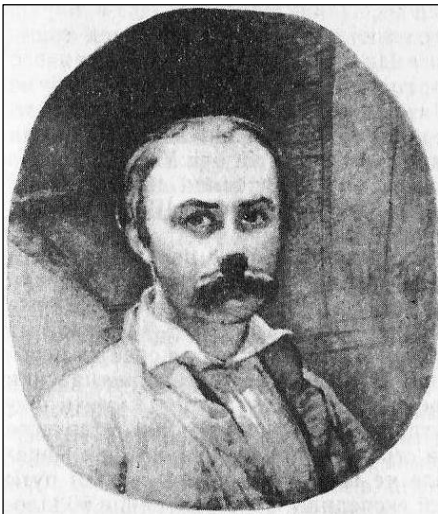


Рис. Автопортрет Т.Шевченка, сепія (1849 р.)

Похід до Аральського моря й участь в аральській експедиції (1848-1849 рр), безперечно підірвали його вже ослаблений організм. З опису експедиції ми знаємо, що тоді йому сім місяців доводилось провести серед усяких небезпек, плаваючи по бурхливому морю, тижнями голодувати і пити морську солону воду, місяцями мучитися від спеки і спраги і через це тяжко хворіти на шлунок і водночас багато працювати. Там же на Аральському морі у нього знову з'явилися чиряки на тілі. В Новопетровському форті в 1852 році ще раз поновилися ці самі симптоми

порушеного обміну речовин, про які він писав тоді докладно докторові А. Козачковському. У 1855 році писав професорові В. Григоровичу, конференц-секретарю Академії мистецтв: «Силы и нравственные и физические мне изменили, ревматизм меня быстро разрушает. Но что в сравнении болезни тела с болезнью души, с той страшной болезнью, что зовётся безнадёжностью». Тарас Григорович знов і знов звертав увагу

на ревматизм, як на фізичну руйнівну силу організму, але моральні страждання його лякали більше, ніж хвороби тіла.

Слова відчаю. Вони свідчать про те, що в поета на той час майже повністю вичерпалися моральні та фізичні сили, котрі зраджували його саме в той час, як ревматизм руйнував організм. Він вважав найбільш страшною хворобою душевні рани, викликані безнадійністю свого становища – безсоння, виснаження центральної нервової системи, які Тарас Григорович називав іпохондрією, «нудити світом».

Всі обставини його життя були такі, що не могли сприяти доброму станові здоров'я. Трагічні переживання, що їх зазнав Т. Шевченко в неволі (і кріпаком, і політичним засланим – солдатом) кривди, кари, життєві невдачі могли б зламати і людину менш чутливу, не з такою тонкою психічною організацією. Але з усіх цих життєвих іспитів він вийшов переможцем: психічно не зламався, проте не раз переживав моменти тяжкого психічного пригноблення. Він випив цю гірку чашу до дна, мужньо ніс свій важкий хрест і твердив одне й те саме: «Караюсь, мучуся... Але не каюсь!».

Напруженою енергійною працею, що її не переривав ні на годину, намагався рятувати свою душу, не допускаючи, щоб опанував її розпач. Не піддався, не зламався.

На пристані Новопетровського форту на пустельному півострові Мангишлак над Т. Шевченком просто глумилися за недосить голосну і не «солдатську» відповідь на питання, за спущені додолу очі, домагаючись від нього «тонкой выправки, маршировки и ружейных приёмов». Нудьга страшна, розваг ніяких, навіть А. Лизогубу і княжній В. Репніній не дозволено з ним листуватися. Навіть листи до знайомих заборонено було йому писати, на що мали право найгірші кримінальні злочинці.

Либонь уже десяте літо,  
Як людям дав я «Кобзаря»,  
А їм неначе рот закрито:  
Ніхто й не гавкне, не лайне,  
Неначе й не було мене.  
Неначе лютая змія  
Розтоптана в степу здихає,  
Захода сонця дожидає,  
Отак-то я тепер терплю.

Туга за краєм, за людьми не покидала його і наступна поезія мала ту саму самотність, покинутість. Просто хотів співчуття і моральної підпори. Ішлося про десятки людей, що з ним колись браталися, «сестрились», про всіх, хто колись захоплювався його творчістю і його цікавим товариством. Скільки ж то його земляків в одному Петербурзі знали вже, де він і як до нього писати, але ...мовчали!



«Вісім літ я перестраждав мовчки, – писав він віце-президентові Академії мистецтв графові Ф. Толстому, – думав, що терпінням усе переможу... Сили фізичні мене зрадили, ревматизм мене швидко руйнує. Та що ж значить хвороба тіла проти хвороби душі, проти тієї страшної хвороби, що безнадією зветься. Жахливий це стан».

Після смерті Миколи І для Тараса Шевченка намітилося незначне полегшення і в нього появилася надія на звільнення. Його життя набирає повного змісту. Хоч скільки часу забирала його військова муштра і відбування довгих варт («караулів») в Новопетровському форті, він виявив якусь просто несамовиту творчу енергію. Легально, не криючись ні перед ким ліпив із глини і виливав з алебастру барельєфи, створюючи нові і нові композиції, не переставав конспіративно листуватися з друзями, читав усе, що міг тільки дістати. Користуючись доступними методами конспірації, Т.Г. Шевченко продовжував крадькома писати вірші у так званій «захаявній» книжці, а також без перерви писав повісті: кінчав одну і зараз починав другу. Так по черзі за цей час повстали «Наймичка», «Варнак», «Княгиня», «Музика», «Нещасний», «Близнята».

Щоб уявити собі, чому його організм почав підупадати передчасно, треба звернути увагу на його неймовірне працелюбство. Поезії Т. Шевченка творив легко, не висилуючись, вони йому самі «навіювалися» як геніальному поетові, але ж потім він їх «пересівав» – опрацьовував, піддавав свідомо власній критиці і це була тяжка праця на фоні постійного нездужання. А мистецька його діяльність – це робота на Аральському морі. Адже ніякої норми йому там ніхто не давав. Висадившись на берег, або коли шхуна ставала на котву, Т. Шевченко міг би зробити один-другий краєвид і на цьому був би кінець, а він за дуже короткий час зробив сотні чудових рисунків і акварельних малюнків. Т. Шевченко був під постійною жадобою праці, надзвичайно інтенсивністю його творчих емоцій. В ньому завжди жила потреба відтворювати передумане, пережите, відчуте – чи то бачене, чи почуте. Жила в ньому вічна потреба втілювати в словесні чи в пластичні образи все, що давали йому емоції сприймальні, а вони в нього були також дуже напружені. За останні сім літ він бачив стільки чужого лиха, стільки сліз і страждань, що їх переживав разом із нещасливими мучениками царської казарми, як свої особисті муки. Бував свідком страшної кари тих часів – биття солдатів шпіцрутенами, бачив, як тисячі ударів спадали на спини катованих. Описував такі факти в щоденнику й навіть змалював цю страшну «зелену алею». На ці творчі процеси він витрачав силу нервової енергії, переважно в незадовільних умовах фізичного існування, раз у раз працював в умовах ослаблення, нервового виснаження.

1 серпня 1857 року Тарас Григорович був амністований від служби, завдяки старанням його друзів і він зразу ж неголений, у старій шапці, в стоптаних солдатських чоботах з великою напівпорожньою торбою в руках рибальським човном поплив до Астрахані. Звідси поет-

засланець поплив в Саратов і Нижній Новгород, щоб як можна швидше добратися до Петербурга. І тут 23 серпня в поліції йому повідомляють, що жити в Москві і Петербурзі заборонено, він має повернутися в Оренбург і «жити аж до часу остаточного звільнення на батьківщину». Численні петербурзькі друзі Т. Шевченка відразу почали клопотатися, щоб йому було дозволено жити в столиці. Тільки через шість з половиною місяців виснажений поет із запаленням лівого ока і прищем на голові прибув у Москву.



Рис. Автопортрет Т.Шевченка (1851 р.)

Усі ті люди, які знали і пам'ятали Т.Г. Шевченка до заслання, були здивовані та вражені тими перемінами, що відбулися з ним за десять років каторги. Ось як це сприймав М. Савичев: «Побачився я з Шевченком у Москві взимку 1858 року... Тараса Григоровича не можна було пізнати, і я, лише придивившись, упізнав його. Жовто-зелений, у зморшках, худий, похнюплений, убитий фізично і морально». Аналогічне враження було у В.В. Ковальова: «У 59-му році я був у Петербурзі і відвідав його у квартирі. При зустрічі мене вразила різка зміна його зовнішності: це не був колишній широкоплечий, кремез-

ний, з цілим волоссям на голові, чоловік у сірому сюртуці, яким я знав його раніше: переді мною була схудла, лиса людина, без кровинки на обличчі; руки просвічувалися так, що видно було наскрізь (!) кістки й жили... я мало не заплакав».

Таких сумних свідчень було багато. Т.Г. Шевченко не лише погано виглядав, а був уже серйозно хворою людиною.

Як відомо, після заслання, проживаючи в Петербурзі, Тарас Григорович майже завжди ходив у кожусі та овечій шапці. Складається враження, що йому постійно було холодно, навіть у цій теплій одежі. Якщо глянути на колективну фотографію «Шевченко серед друзів», то не можна не звернути увагу на той факт, що там усі молоді люди Г. Честахівський, брати О. та М. Лазаревські, П. Якушин одягнені в легкі костюми, а Тарас Шевченко – в кожусі та смушковій шапці. Хворобливий Тарас Григорович боявся розлучитися з теплим кожухом навіть на хвилику перед фотографуванням.

Незважаючи на хворобливий стан, він працював над гравіруванням, виконуючи різні замовлення, малював автопортрет, писав листи, розсилав свій «Буквар» і «Кобзар» до багатьох недільних шкіл України. Поет започаткував велику просвітницьку роботу для рідного народу, його майбутнього. Ним була задумана грандіозна програма навчання

дітей свого краю рідною мовою за дешевими підручниками, жив повноцінним життям, скрізь бував, усім цікавився – музикою, театром, політикою, безупинно читав, часто писав поезії. Просив «Букварі» продавати, а гроші віддавати до кас «наших убогих воскресних шкіл». Чернігівця інспектора шкіл Тризну просив побувати у архієпископа чернігівського Філарета, а М. Чалого – у київського митрополита Арсенія. Сподівався, що ієрархи, з огляду на релігійний зміст букваря захочуть його придбати, та ці його сподівання виявилися марними. Обом московським ієрархам і не снилося якісь там українські букварі купувати для церковно-парафіяльних шкіл.



Рис. Т. Шевченко серед друзів, фото (1860 р.)

«Думка есть – писав він у листі до М. Чалого від 4 січня 1861 року, – за «Букварем» напечатать лічбу (арифметику), – і ціни і величини такої ж, як «Буквар». За лічбою етнографію і географію в 5 копійок; історію, тільки нашу, може, вбгаю в 10 копійок. Якби Бог допоміг оце мале діло зробіть, то велике саме зробилося б».

А ще, в той час Т. Шевченко був дуже заклопотаний проблемами звільнення своїх братів і сестер з кріпацтва та купівлею землі на Чернечій горі для будівництва хати.

При гравіруванні у маленькій кімнатці Т. Шевченко піддавався впливу різних кислот. На цей негативний вплив кислот відвідувачі йому звертали увагу. У своїх спогадах В. Аскоченський писав про це відверто і красномовно: «...майстерня його наскрізь пропахла якимись дуже смердючими кислотами і я поспішив розлучитися з дорогим господарем».

Якщо хтось заходив до майстерні, де жив Тарас Григорович і займався гравіруванням так званому офорті, то він обов'язково просив не

підступати близько до його робочого місця, бо там шкідливі кислоти. А сам він був у безпосередньому контакті з кислотами, як під час роботи, так і після неї – цілодобово, бо жив і працював в одній і тій же кімнаті, хоч на різних ярусах в сирому та холодному приміщенні Академії мистецтв.

Безперечно, простудний фактор у поєднанні з постійним впливом шкідливих кислот негативно діяв на організм поета, послаблював його, сприяв розвиткові простудних захворювань.

Дехто з «Шевченкознавців, бузинового кшталту» називають Т. Шевченка п'яницею. Зрештою, як зауважував Тарас Григорович в повісті «Художник» так уже здавна повелося, що «в нас, коли майстер своєї справи, то неодмінно й гіркий п'яниця». «Щоб це могло означати, я гадаю, як брак загальної цивілізації». Хоча, з іншого боку, справа тут не така проста, як може попервах здатися, – продовжував він, – бо й у цивілізованих націях, люди «наділені високими душевними рисами завжди й скрізь були більше чи менше шанувальниками, а не зрідка й ревнивими прихильниками веселого Бахуса. Це вже, мабуть, неодмінна риса непересічних людей». Взяти хоч би геніального математика Михайла Остроградського. Одного разу, каже поет, ми з ним обідали в ресторані, й за столом Остроградський не пив нічого, крім води. «Невже ви ніколи не п'єте вина?» – спитав я. «Та ще колись у Харкові випив пару погрібків, та й застрайкував», – чистосердечно признався Остроградський. На жаль, каже Т. Шевченко, мало хто «закінчує двома погрібками».

25 червня 1857 року, чекаючи дозволу на виїзд з Новопетровська, Шевченко записує в «Щоденнику»: «Сьогодні празнується пам'ять величайших двух провозвестников любви и мира (апостолів Петра і Павла). Великий в християнском мире праздник. А у нас колоссальнейшее пьянство по случаю храмового праздника. О, святые, великие верховные апостолы, если бы вы знали, как мы запачкали, как изуродовали провозглашенную вами простую, прекрасную, светлую истину».

Ні. Наш поет надто любив це життя – свято – нехай примарне, нехай крихке, нехай конечно, але все ж таки свято. Може він і любив життя так сильно якраз тому, що гостро відчував його проминальність. Недаром друзі казали йому, що він «поспішає жити». Згадаймо хоч би ось ці пронизливо-щемкі й водночас бентежні рядки:

Минають дні, минають ночі,  
минає літо, шелестить  
Пожовкле листя, гаснуть очі  
Заснули думи, серце спить,  
І все заснуло, і не знаю,  
Чи я живу, чи доживаю,  
Чи так по світі волочусь,  
Бо вже не плачу й не сміюсь...

Найбільше поет полюбляв ямайський ром. Щоправда, він пив ром не «наголо», а з чаєм.

Незважаючи на сподівання швидкого одужання, стан хворого не поліпшувався, а навпаки погіршувався з кожним днем. Важка хвороба вже дихала смертельним холодом Тарасові Григоровичу в спину, а він усе ще мав надію на одужання, хотів поселитися в рідній Україні. «От якби до весни дотягти!.. та на Україну, – скаржився поет М.С. Лєскову за місяць до смерті, – там може б, і полегшало, там може б, ще трошки подихав... – помру я тут неодмінно, якщо залишусь».

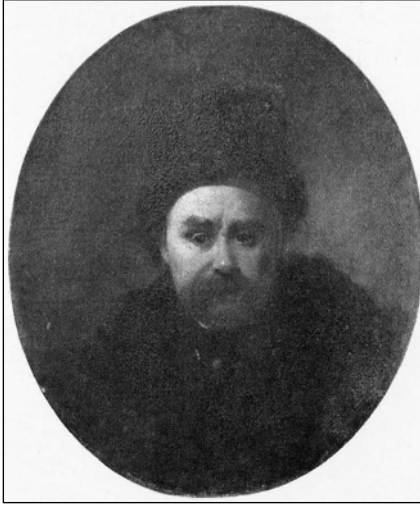


Рис. Автопортрет Т.Шевченка (1861 р).

На автопортреті 1861 року ми бачимо змучену, знівечену засланням, передчасно постарілу людину з набряклим, хворобливим обличчям, з виглядом старця 70-80 річного віку, тоді, як Т. Шевченкові на той час насправді було лише 46 років. Зворушують і бентежать душу мудрі очі поета, які світяться добром, але ніби готові до сліз. Десятилітня каторга забрала в поета майже все: молодість, красу і здоров'я, перетворивши його у старого, лисого, не зовсім привабливого чоловіка.

У хворого появилися набряки, появилася виражена задишка. Дані про набряки на ногах у Т.Г Шевченка констатував В. Жемчужников у листі до П.М. Ковалевського від 20 лютого 1861 року. На серйозну хворобливу набряклість обличчя Тараса Григоровича звертав увагу Л.Ф. Пантелєєв та інші сучасники поета.

Тарас Григорович знав, що смерть за плечима, але хотів ще жити. Розмовляв востаннє із своєю музою. Востаннє мережив їх уже не такими рівними рядками, як раніше. Розум його вже став перед фактом неминучості близького кінця і він у спокої духу стверджував цю неминучість.

Чи не покинуть нам, небого,  
Моя сусідонько убога,  
Вірші нікчемні віршувати  
Та заходиться риштувать  
Вози в далекую дорогу? –  
На той світ, друже мій, до Бога  
Почимчикуєм спочивать...  
Втомилися і підтоптались,  
І розуму таки набрались, –  
То й буде з нас! – ходімо спать.

На той час хвороба Т.Г. Шевченка уже набула безнадійного, катастрофічного і незворотного характеру і лікарі, які останні тижні лікували поета знали і передбачали неминучу смерть. М. Коломійченко та В. Горленко зробили такий висновок про причини смерті поета: «Передсмертною хворобою Шевченка був органічний некомпенсований порок серця третього ступеня, цироз печінки і асцит». Типові наслідки ревматизму.

Тарас Григорович хворів і помер при повній свідомості до останньої хвилини, до останнього подиху.



Рис. Тарас Шевченко на смертному одрі (1861 р.)

Подвижницьке життя і творчість кріпацького сина, цього геніального українського поета повинно завжди стояти перед нашими очима, перед очима наших дітей, внуків і правнуків, доки Україна не стане українською.

Т. Шевченко прийшов відкрити нам стовпи, на яких тримається людина і людський світ. Він оспівав любов і красу, добро і правду, щоб ми це зробили вічною піснею.

Слідами біблійних пророків наш національний пророк прийшов

Святу любов благовістить,

Святу правду возвістить.

Його посів падав і на ріллю, і на каміння нашого суєтного світу, дрібно корисливого світу насильства і облуди, де

Кайданами міняються,

Правдою торгують

І Господа зневажають.

Шевченко благословляє на подвиг любові і добра, він будить не просто національну свідомість, а почуття національної гідності, яка завжди жила в народі і тієї духовної культури, яка нам давала моральну перевагу над нашими ворогами. Тарас Шевченко збирає спадкоємців нашої традиції, справжніх господарів нашої землі і благословляє на че-

сну боротьбу, на подвижництво, на сміле слово і світлі вчинки, на діяльну небагатослівну любов.

Свою Україну любіть,  
Любіть її... во время люте,  
В останню тяжкую минуту  
За неї Господа моліть.

### *Література*

1. Александровський Б.П. История болезни Тараса Шевченко. Смерть и похороны Т.Г. Шевченко (Документи и матеріали) / Б.П.Александровський. – К., 1961. – С. 13-24.
2. Александровський Б.П. Хвороба і смерть Тараса Шевченка / Б.П.Александровський // Вітчизна. – 1961. – №3. – С. 322-335.
3. Бобров В.О. Клінічна діагноза хвороби і причини смерті Т.Г. Шевченка. Журнал Українського Лікарського Товариства Північної Америки / В.О.Бобров, І.Б.Марцінковський. – 1992. – №128. – С. 50-54.
4. Гаско М. Шевченко в Астрахані / М.Гаско // Вітчизна. 1977. – 3. – С. 216.
5. Дельцова О.І., Акімченков М.О., Геращенко С.В. Т.Г. Шевченко і К.М. фон Бер. – Галицький лікарський вісник. 2001. – Т.8, №1. – С. 146-148.
6. Дзюба І. Бог, релігія, церква в житті і творчості Шевченка. – Сучасність. – 2004. – №7-8. – С. 52-69.
7. Жур П. Дума про огонь. З хроніки життя і творчості Тараса Шевченка / П.Жур. – К: Дніпро. – 1985. – С. 180.
8. Жур П. Шевченківський Петербург / П.Жур. – К: Дніпро. – 1972. – 194 с.
9. Зайцев П. Життя Тараса Шевченка / П.Зайцев. – К: Мистецтво. – 1994. – 332 с.
10. Коваленко П. Серце моє трудне, що в тебе болить..? (Захворювання і смерть Т.Г. Шевченка з погляду сучасної медицини) / П.Коваленко. – Чернівці, 2000. – 60 с.
11. Коломийченко М. У колі друзів / М.Коломийченко, В.Горленко. – К: Дніпро. – 1982. – 89 с.
12. Логоза М. Тарас Шевченко і його здоровий стан / М.Логоза // Журнал Українського Лікарського Товариства Північної Америки. – 1961. – №21. – С. 2-4.
13. Марцінковський І.Б. Верифікація хвороби, перенесеної Т.Г. Шевченком у молодому віці / І.Б.Марцінковський // Лікарська справа. – 2005. – №7. – С. 87-89.
14. Марцінковський І.Б. Ретроспективна диференціальна діагностика випадків захворювань тифами у Т. Шевченка / І.Б.Марцінковський // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2007. – №4. – С. 97-103.

15. Мовчан Ю. Ще про Шевченкову передчасну смерть / Ю. Мовчан Журнал Українського Лікарського Товариства Північної Америки. – 1965. – №36. – С. 52-54.
16. Нейко Є.М., Семотюк М.М. Стан здоров'я та причини смерті Т.Г. Шевченка / Є.М. Нейко, М.М. Семотюк // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9, №1. – С. 151-156.
17. Спогади про Тараса Шевченка. – К: Дніпро. – 1982.
18. Ушкалов Л. In vino veritas / Л. Ушкалов. – Україна Молода. – 2012, 10 липня. – С.13.

## ILLNESSES AND DEATH T.G.SHEVCHENCA

**S. M. Genyk**

*Ivano-Frankivs'k national medical university;  
department of general surgery; 76000, Ivano-Frankivs'k, Galich str., 2;  
ph. +380 (342) 52-82-40; e-mail: sgenyk@rambler.ru*

*Selfless life and creation of fortress son, this of genius Ukrainian poet must always stand before our eyes, before the eyes of our children, grandchildren and great-grandchildren, while Ukraine will not become Ukrainian.*

**Key words:** *Taras Shevchenko, A. Cozachkovsky, typhus, fever, rheumatism, selfless life.*



## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИХОВАННЯ СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

**О. І. Бульбук, О. В. Бугерчук**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
кафедра ортопедичної стоматології;  
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*У статті представлено значення національних аспектів у вихованні студентів вищих медичних навчальних закладів.*

*Автори обговорюють основні принципи та завдання, на яких ґрунтується національне виховання студентської молоді, головні напрями національно-виховної діяльності в вищих навчальних закладах.*

*Розглянуто виховні заходи, які проводяться на кафедрах Івано-Франківського національного медичного університету з метою формування національного світогляду студентів.*

**Ключові слова:** *студентська молодь, національне виховання, світогляд, лікар.*

У сучасних умовах удосконалення системи вищої медичної освіти ключовим питанням є відродження культурно-творчої місії вищої школи, перехід до культуротворчої системи освіти в цілому. Необхідність такого оновлення пов'язана з тим, що існуюча система освіти не забезпечує вирішення поставленого завдання – формування культури майбутніх спеціалістів, в якій поєднуються високий професіоналізм і духовне багатство. Сьогодні чітко усвідомлюється, що освіта й культура, розвиваючись у взаємодії, забезпечують творчий взаємозв'язок моральних, художніх, інтелектуальних якостей особистості, необхідних майбутньому фахівцю.

Вихід на нові стандарти загальнокультурної підготовки полягає у вихованні в студентів творчого підходу до всього, що становить навчально-виховний процес. Під загальнокультурною підготовкою розуміємо процес, в якому єдність змісту, форм, засобів і методів освіти стимулюють духовний розвиток майбутніх спеціалістів. Основними завданнями цього процесу є формування базової професійної культури, виховання здатності до сприйняття творів мистецтва, формування високих культурних потреб та інтересу до вдосконалення культури спілкування, визначення свого місця в діалозі культур, а також розвиток культурного самопізнання. А.А. Бахтін стверджував, що “три галузі людської культури – наука, мистецтво й життя – набувають єдності тільки в особистості”.

Усе це вимагає розробки системи освіти, яка покликана охопити всі ступені культурного зростання, морального й художнього станов-

лення особистості, всі рівні її духовної зрілості й морально-культурної гідності: від бездуховності, культурної нерозвинутості до свідомої, високодуховної поведінки й формування професійної здібності творити за законами краси.

Сьогодні ця проблема гостро відчувається в багатьох вищих медичних навчальних закладах. Розвиток суспільства та громадських відносин свідчить, що вища освіта має готувати майбутнього лікаря до виконання як професійних, так і суспільно-громадських функцій. Саме структура й функції майбутньої медичної діяльності визначають основні напрями загальнокультурної підготовки студентів у процесі викладання різних дисциплін.

Зміст загальнокультурної підготовки студентів у вищому медичному навчальному закладі насамперед відображає процес прогресивних змін якостей особистості майбутнього лікаря. Цей прогрес можливий лише за умови дотримання системності і структурної гнучкості в побудові змісту загальнокультурної підготовки в медичній школі та визначенні системи педагогічного впливу на особистість студента в класичній тріаді – освіта, навчання, виховання, де провідним визнається виховання.

Сучасний підхід у галузі виховання полягає в організації процесу формування особистості спеціаліста з вищою освітою на основі взаємозв'язку, взаємного проникнення всіх видів виховання, покликаних формувати загальну культуру особистості.

Культуроформуєчий підхід до організації освітнього процесу у вищому медичному навчальному закладі на початку третього тисячоліття розглядається на базі єдності широких фундаментальних і глибоко систематизованих спеціальних знань. Він спрямований на оволодіння основами правової, політичної, естетичної, професійної культури, бачення перспектив розвитку різних галузей знань, навичок наукової організації дослідження і впровадження їх у свою майбутню професійно-творчу діяльність, де головними є доцільність, справедливість, гармонія, краса, досконалість.

Оскільки вищий медичний навчальний заклад – це лише ланка в ланцюгу соціальних інститутів, де формують культуру майбутнього спеціаліста, реформування вищої медичної освіти розглядається як багатоаспектна проблема, яка має важливе соціальне й наукове значення і потребує нового педагогічного мислення, використання сучасних педагогічних підходів та забезпечення гуманітарного впливу на індивідуальний розвиток кожного студента.

Обґрунтування завдань формування загальної культури у вищій медичній школі викликає необхідність переглянути її роль і місце в нових умовах розвитку системи освіти й виробити нові підходи до підготовки фахівців на основі духовно-моральних цінностей. Найважливішою передумовою формування цієї культури можуть стати навчальні

дисципліни, що мають культурологічну спрямованість. Програми цих культурологічних курсів мають у центрі проблему вивчення історії і теорії розвитку культур як єдиного процесу, що розвивається, містять у собі знання з таких наук, як культурологія, філософія, естетика, соціологія, психологія, педагогіка, релігієзнавство. Названі курси дозволяють глибше осмислити специфіку процесів розвитку культури у єдності соціальних, естетичних і моральних витоків.

Розбудова Української держави, відродження української нації потребують формування та впровадження системи національного виховання студентської молоді, яка має стати складовою частиною національного виховання громадянина України.

Національне виховання – це система поглядів, переконань, ідеалів, традицій, звичаїв, створена впродовж віків українським народом і покликана формувати світоглядні позиції та ціннісні орієнтири молоді.

Відповіддю на виклики сучасного світу має стати національне виховання студентської молоді, котра формуватиме ядро української інтелігенції, на основі національної ідеї [1, 2].

Національний характер виховання полягає у формуванні людини як громадянина України незалежно від її етнічного та соціального походження, віросповідання та передбачає створення спільноти самодостатніх людей, які об'єднані національною ідеєю та оберігають свої цінності й свободи.

Глобальний простір, у який інтегрується наша студентська молодь, передбачає засвоєння надбань культури різних народів. Тому постає потреба в здатності студентської молоді до входження у світовий соціокультурний простір — за умови збереження української національної ідентичності.

Національне виховання студентської молоді ґрунтується на таких принципах [3, 4]:

- демократичності – визнанні академічною спільнотою права кожного на свободу виявлення своєї творчої індивідуальності;
- гуманізації – створенні умов для особистісної самореалізації, формуванні людяної, щирої, доброзичливої, милосердної особистості;
- єдності навчальної та виховної діяльності – консолідації студентства та педагогічних працівників у єдину академічну спільноту;
- послідовності, системності і наскрізності – при внесенні виховних аспектів у всі форми освітнього процесу;
- диференціації та індивідуалізації виховного процесу – врахуванні у виховній діяльності рівнів фізичного, духовного, психічного, соціального, інтелектуального розвитку студентів;
- єдності теорії та практики – реалізації набутих студентами знань, умінь і навичок на практиці, включаючи самоврядну та громадську діяльність;

- природовідповідності — врахуванні багатогранної природи людини, соціально-психологічних особливостей студентів;
- пріоритету правової свідомості — вихованні поваги до конституційних прав та свобод людини.

Головною метою національного виховання студентської молоді є формування свідомого громадянина – патріота Української держави, активного провідника національної ідеї, представника української національної еліти через набуття молодим поколінням національної свідомості, активної громадянської позиції, високих моральних якостей та духовних запитів.

Завданнями національного виховання студентської молоді є [3, 5]:

- формування національної свідомості, гідності громадянина, виховання поваги й любові до рідної землі й українських традицій;
- підготовка свідомої інтелігенції України, збереження інтелектуального генофонду нації;
- вироблення чіткої громадянської позиції, прищеплення молодим людям віри у верховенство закону, який є єдиною гарантією свободи;
- підняття престижу української мови в академічному середовищі, забезпечення і розвиток українськомовного освітнього простору;
- формування переваг здорового способу життя, культу соціально активної, фізично здорової та духовно багатой особистості;
- створення умов для ефективного розвитку студентського самоврядування, виявлення його потенційних лідерів та організаторів;
- забезпечення високого рівня професійності та вихованості, сприяння розвитку індивідуальних здібностей, таланту та самореалізації;
- плекання поваги до своєї alma mater, дотримання і розвиток демократичних та академічних традицій вищого навчального закладу.

В Івано-Франківському національному медичному університеті активно працює система виховної роботи, інститут наставників або кураторів груп. Куратори призначаються наказом ректора для надання допомоги студентам у формуванні студентського колективу групи, проведення індивідуальної виховної роботи, налагодження зв'язків з батьками, з'ясування проблем студентів та допомоги у їх вирішенні. Багато часу приділяється при проведенні виховних заходів питанню розвитку патріотизму у студентів. У час розвитку України як незалежної держави важливо привити студенту любов до рідної держави, мови та культури, патріотизму, національної свідомості.

Формуванню національного світогляду студентів та вихованню глибокого розуміння громадського обов'язку, зміцненню ідеї фахового служіння своєму народу приділена лівова частка виховних заходів, які проводяться на кафедрах ІФНМУ. Викладачі допомагають студентам у вивченні Конституції України та Законодавчих актів Верховної Ради, організують бесіди, диспути на національно-патріотичну тематику.

Для вивчення історії нашого народу та його національно-культурних цінностей проводяться виховним відділом університету, деканатами та викладачами найрізноманітніші заходи. Зокрема, День Перемоги – це свято, яке гуртує представників усіх поколінь в їх щирому прагненні віддати довічну шану і повагу захисникам вітчизни, чий подвиг символізує триумф справедливості, залишається невичерпним джерелом патріотизму, незламної волі, віри і сили нашого народу. Сьогодні живих легенд Другої світової війни, фронтовиків залишилось з нами небагато. Щорічно напередодні свята доцентом кафедри ортопедичної стоматології Левком В.П. організовується зустріч студентів стоматологічного факультету із фронтовиками. Гості розповідають про бойове минуле про сьогоднішні проблеми, про надії на сучасну молодь. Також студенти ІФНМУ разом із викладачами приймають активну участь у виховних заходах присвячених таким визначним подіям як – День Західноукраїнської Народної Республіки (ЗУНР); Дні українського козацтва і Української Повстанської Армії (проводяться обговорення проблеми визнання вояків УПА та зустрічі з учасниками визвольних змагань); Дні пам'яті голодоморів і репресій; День Соборності України; День пам'яті Крутів та ін..

Студенти університету разом із наставниками відвідують музеї, пам'ятні місця, історичні пам'ятки нашого краю та всієї України (м. Галич, м. Хотин, м. Київ, острів Хортицю та ін.).

Постійно організовуються тематичні вечори, круглі столи, конференції, лекторії, бесіди на історико-краєзнавчі, культурологічні, релігійні, етико-деонтологічні теми: проблеми розвитку української писемності та мови, розвиток українського театрального та кінематографічного мистецтва, релігійні морально-етичні норми в житті сучасної людини та ін.. Завжди цікаво проходять зустрічі із видатними людьми краю, зокрема з митцями, письменниками, викладачами ІФНМУ.

Куратори та викладачі університету розуміють, що формування духовних цінностей є важким завданням. Ми повинні усвідомлювати, що професійна підготовка лікаря полягає не лише у формуванні певної системи знань, умінь та навичок, а й у формуванні загальнолюдських духовних надбань народу, традицій, християнських та етичних норм співжиття, що відповідало би рівню культури випускника медичного університету.

Отже, зміст загальної та національної культури студентів у вищому медичному навчальному закладі насамперед відбиває процес прогресивних змін якостей особистості майбутнього лікаря. Цей процес можливий лише за умови дотримання системності та структурної гнучкості в побудові загальної культури педагогічного та виховного процесу в медичній школі.

**Висновок.** Для національного виховання студентської молоді важливою є сукупність виховних цінностей: фундамент національного ви-

ховання разом із надбаннями сім'ї і родини, а надалі – виховання у навчальних закладах чи колективах.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільно розробляти, проводити пошук та вдосконалювати виховну роботу серед студентів-медиків для правильного формування їх національного світогляду.

### *Література*

1. Щербань П. Формування духовної культури та особистості / П.Щербань. – К.: Рідна школа. – 1999. – С. 7-8.
2. До проблеми духовного виховання студентів медичних вузів / Н.В.Скрипник, В.І.Боцюрко, Я.Н.Орішко, І.В.Гресько // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т.12, № 2. – С. 125-127.
3. Концепція виховання дітей та молоді в національній системі освіти : Зб. Міносвіти. – 1996. – 13 с.
4. Картавих О.В. Взаємодія суб'єктів і об'єктів педагогічного процесу / О.В.Картавих // Теорія і практика управління соціальними системами: Щоквартальний науково-практичний журнал. – Харків: НТУ “ХПІ”. – 2001. – №1(2). – С. 72-77.
5. Нормативно-правові матеріали з виховної роботи / [укл. В.І.Рябенко]. – Київ, 2001. – 220 с.

## **NATIONAL ASPECTS OF STUDENTS EDUCATION OF HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS**

**O. I. Bulbuk, O. V. Bugerchuk**

*Ivano-Frankivsk National Medical University; department of orthopaedic  
stomatology; 76000, Ivano-Frankivsk, Galytska str., 2*

*In this article the value of national aspects is presented in education of students of higher medical educational establishments.*

*Authors discussed the main principles and tasks on which based national education of student young people, main directions of national – educate activities in higher educational establishments.*

*Educate measures which are conducted on the departments of the Ivano-Frankivsk national university with the purpose of forming the national world outlook of students is considered.*

**Key words:** *student young people, national education, world outlook, doctor.*

---

**ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

**Александрук Наталія Василівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету.

**Александрук Олександр Дмитрович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету

**Бульбук Олександр Іванович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри ортопедичної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Бугерчук Олександр Вікторович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри ортопедичної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Ванджура Ярослава Леонідівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини №2 Івано-Франківського національного медичного університету.

**Варунків Олександр Іванович** – асистент кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.

**Галюк Надія Михайлівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини Івано-Франківського національного медичного університету.

**Геник Степан Миколайович** – доктор медичних наук, професор кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

**Герашенко Сергій Борисович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Гнидюк Микола Іванович** – завідувач патологоанатомічного відділення Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

**Голотюк Володимир Володимирович** – кандидат медичних наук, доцент курсу онкології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Голотюк Іван Сергійович** – лікар-інтерн хірургічного відділення Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

**Голотюк Сергій Іванович** – кандидат медичних наук, доцент курсу онкології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Горошко Світлана Сергіївна** – лікар-ординатор хіміотерапевтичного відділення Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

**Данилів Світлана Іванівна** – кандидат біологічних наук, асистент кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

**Дельцова Олена Іванівна** – доктор медичних наук, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Живецький Вячеслав Антонович** – завідувач клінічним мамологічним центром Івано-Франківського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

**Захараш Андрій Дмитрович** – доктор медичних наук, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Зозуляк Василь Іванович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.

**Ковальчук Ігор Петрович** – доктор біологічних наук, професор кафедри біологічних наук університету м. Летбридж (Канада).

**Ковальчук Лариса Євгенівна** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології і медичної генетики Івано-Франківського національного медичного університету.

**Костишин Андрій Богданович** – асистент кафедри стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківського медичного університету.

**Кулинич Галія Богданівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Кушнір Оксана Романівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Лучко Оксана Романівна** – лікар-терапевт, магістр, аспірант кафедри внутрішньої медицини №2 Івано-Франківського національного медичного університету.

**Островський Микола Миколайович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.

**Пелехан Любомир Іванович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківського медичного університету.

**Рожко Микола Михайлович** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології факультету післядипломної освіти, ректор Івано-Франківського національного медичного університету.



**Сенишин Наталія Юліанівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету

**Терен Тетяна Іполитівна** – кандидат медичних наук, асистент курсу онкології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Тучак Оксана Іванівна** – кандидат медичних наук, асистент кафедри фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Чайковський Юрій Богданович** – член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Шеремета Лідія Миколаївна** – доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Штурмак Василь Миколайович** – кандидат медичних наук, асистент кафедри стоматології факультету післядипломної освіти Івано-Франківського медичного університету.

**Ястребова Ольга Станіславівна** – асистент кафедри медичної біології і медичної генетики Івано-Франківського національного медичного університету.

## ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

При підготовці рукописів статей, які подаються в редакцію “Прикарпатського вісника НТШ” слід дотримуватись таких правил:

1. Стаття повинна містити короткий вступ, формулювання завдання (проблеми) та виклад отриманих автором (співавторами) нових результатів. Не допускається переказ відомих фактів, наведення посилань на неопубліковані роботи.

2. В редакцію подаються:

- два примірники рукопису статті (включаючи ілюстрації і таблиці), надруковані на білому папері формату А4;
- рецензія на статтю;
- електронний варіант статті, підготовлений на комп’ютері, у вигляді неархівованого або архівованого (ZIP, RAR) файлу – CDR/RW.

3. Мова статті – українська або англійська. Обсяг не повинен перевищувати 20 сторінок.

4. Статтю слід оформити так: УДК, назва роботи; прізвище та ініціали автора (співавторів), місце праці (назва організації, повна поштова адреса, контактний телефон, електронна пошта), текст анотації, ключові слова, текст статті, список літератури.

Якщо мова статті українська (англійська), то після статті усі перелічені елементи (від назви роботи до ключових слів включно) подаються англійською (українською) мовою.

5. Формули, які нумеруються, обов’язково слід подавати окремим рядком. Нумерувати тільки ті формули, на які є посилання.

6. Використана література подається загальним списком (за алфавітом або у порядку посилань на джерела в тексті статті) та оформляється згідно з вимогами ВАК України (бюлетень №3, 2008 р.). Іноземна література подається мовою оригіналу. Посилання на відповідні джерела подаються в тексті у квадратних дужках, наприклад [4]. Зразки бібліографічного опису книги, статті, тез доповідей конференцій:

1. Боголюбов Н.Н. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний / Н.Н.Боголюбов, Ю.А.Митропольский. – М.: Наука, 1974. – 504 с.
2. Кондрат Р.М. Підвищення газонафтоконденсатовіддачі родовищ / Р.М.Кондрат // Нафтова і газова промисловість. – 1992. – №2. – С. 35-38.
3. Бойко В.С. Проводка горизонтальних і похилих свердловин як метод ефективного освоєння і розробки покладу / В.С.Бойко, Р.В.Бойко // Стан, проблеми і перспективи розвитку нафтогазового комплексу Західного регіону України: Тези доповідей і повідомлень наук.-практ. конф. (Львів, 28-30 березня 1995 р.). – Львів, 1995. – С. 150.

7. Рукопис підписується автором (співавторами).

8. На окремому аркуші слід вказати прізвище, ім’я та по-батькові автора (співавторів), науковий ступінь, вчене звання, займану посаду (у кінці кожного випуску журналу формуємо відомості про авторів).

**Електронний варіант статті  
повинен задовольняти таким вимогам:**

1. Стаття набирається у редакторі Microsoft WORD 95/7.0-97 на аркуші формату В5 182x257 мм, поля (мм): верхнє – 20, нижнє – 10, внутрішнє – 30, зовнішнє – 20.
2. **Основний текст** набирається так:
  - 2.1. Стил ь "обычный", гарнітура Times New Roman (Cyr), кегль 12, абзацний відступ – 0,75 мм, міжстроковий інтервал – "одинарний".
  - 2.2. Порядок набору:  
 УДК (Times New Roman (Cyr), кегль 12, без абзацного відступу, вирівнювання – зліва).  
 Назва **статті** (Times New Roman (Cyr), кегль 12, bold, прописом, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру, відбивки зверху і знизу – 9 пт).  
**Ініціали, прізвище автора (співавторів)** (Arial (Cyr), кегль 12, bold, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру).  
**Назва організації, її повна поштова адреса, адреса електронної пошти** (Times New Roman (Cyr), кегль 12, italic, без абзацного відступу, вирівнювання - по центру, відбивка знизу – 9 пт).
  - 2.3. Відбивки по тексту не використовуються за виключенням підрозділів статті (підрозділи, підпункти і т. п. відділяються відбивками "перед" – 9, "після" – 6).
3. Для набирання **формул** використовується вбудований у Microsoft Office редактор формул Equation v. 3.0. **Стили:** Text - Times New Roman (Cyr), **Function** – Times New Roman (Cyr), italic, **Variable** – Times New Roman (Cyr), italic, **L.C.Greek** – Symbol, italic, **Symbol** – Symbol, italic, **Matrix/Vector** – Times New Roman (Cyr), **Number** – Times New Roman (Cyr). **Розміри:** Full – 12, **Subscript/Superscript** – 9, **Sub-Subscript/Superscript** – 5, **Symbol** – 14, **Sub-Symbol** – 9.  
 Для наочності рекомендується формули відділяти відбивками зверху і знизу – 6 пт.
4. **Таблиці** повинні бути складені лаконічно, зрозуміло і містити мінімальні відомості, необхідні для ілюстрування тексту статті  
**Назва таблиці:** Times New Roman (Cyr), кегль 12, bold, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру, відбивка зверху – 6 пт.
5. **Ілюстрації** до статей (схеми, графіки, діаграми) повинні бути виконані у растровому (векторному) форматах (BMP, TIF, PCX, JPG, GIF; CDR) і додаватися окремим файлом. Забороняється використовувати **графічний редактор MS WORD!!!** Ілюстрації типу фотографій повинні бути відскановані з роздільною здатністю не менше 400 dpi і/або додаватися в оригіналі.  
**Ілюстрації, перескановані з періодики, не приймаються!**  
**Підписи до ілюстрацій:** Times New Roman (Cyr), кегль 11-12, bold, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру.  
**Написи на ілюстраціях** виконуються гарнітурою Arial.

**Прикарпатський вісник  
Наукового товариства ім. Шевченка**

**Пульс  
2012. – № 4(20)  
187 с.**

Відповідальний за випуск  
Літературна редакція  
Набір та макетування  
Комп'ютерна правка  
Коректура

*Микола СУЛЯТИЦЬКИЙ  
Миколи СУЛЯТИЦЬКОГО  
Любомири ДЯКІВ  
Любомири ДЯКІВ  
Миколи СУЛЯТИЦЬКОГО*

Підп. до друку 1.07.2013 р.  
Формат 60x84/8. Папір офсет. Гарнітура “Times New Roman”.  
Друк на різнографі. Ум.-друк. арк. 10,9.  
Наклад 300 пр. Зам. № 62.

Видавець  
Прикарпатський національний університет  
імені Василя Стефаника  
76025, м. Івано-Франківськ,  
вул. С. Бандери, 1; тел. 71-56-22  
E-mail: [vdvcit@pu.if.ua](mailto:vdvcit@pu.if.ua)

*Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 2718 від 12.12.2006*