

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 2 (40), 2015 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор
Науковий редактор

д.м.н. А.І.Гоженко
д.м.н. Л.М.Шафран

The editor-in-chief
The scientific editor

A.I.Gozhenko
L.M.Shafran

Редакційна колегія

Л.В.Басалаєва, д.м.н. Є.П.Белобров, д.м.н. В.С. Белокриницький, Д.В.Большой (відповідальний секретар), д.м.н. Г.К.Васильєв, д.б.н. М.Я.Головенко, д.м.н. О.В.Горша, В.М.Євстаф'єв, Т.Л.Лебедева, д.м.н. В.О.Лісолей, д.б.н. І.А.Кравченко, д.м.н. Б.А.Насібуллін, Б.В.Панов, д.б.н. Н.Ф.Петренко, О.Г.Пихтєєва, д.б.н. Е.М.Псядло, Д.П.Тімошина

Editorial board

L.V.Basalaeva, E.P.Belobrov, V.S.Belokrinsky, D.V.Bolshoy (the responsible secretary), G.K.Vasiljev, M.J.Golovenko, O.V.Gorsha, V.M.Evstafjev, T.L.Lebedeva, V.A.Lisobey, I.A.Kravchenko, B.A.Nasibullin, B.V.Panov, N.F.Petrenko, E.G.Pykhtyeyeva, E.M.Psiadlo, D.P.Timoshina

Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна), В.П.Антонович (Україна), К.Д.Бабов (Україна), Л.І.Власик (Україна), Ю.Л.Волянський (Україна), М.Р.Гжегоський (Україна), В.А.Голіков (Україна), М.Я.Головенко (Україна), Ю.І.Губський (Україна), В.М.Запорожан (Україна), В.О.Капцов (Росія), М.О.Колесник (Україна), Ю.І.Кундієв (Україна), Р.Ольшанський (Польща), А.Є.Поляков (Україна), М.Г.Проданчук (Україна), В.Г.Руденко (Україна), Х.Саарні (Фінляндія), А.М.Сердюк (Україна), А.В.Скальний (Росія), Д.Г.Ставрев (Болгарія), І.Твардовська (Польща), І.М.Трахтенберг (Україна), Ш.Хан (США), А.З.Цфасман (Росія), К.Ш.Шайсултанов (Казахстан), К.О.Шаріпов (Казахстан), К.Шрамм (Німеччина), Б.М.Штабський (Україна), О.П.Яворівський (Україна)

Structure of scientific editorial council:

S.A.Andronati (Ukraine), V.P.Antonovich (Ukraine), K.D.Babov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), Yu.L.Voliansky (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), V.A.Golikov (Ukraine), M.J.Golovenko (Ukraine), Yu.I.Gubsky (Ukraine), V.M.Zaporozhan (Ukraine), V.O.Kaptsov (Russia), M.O.Kolesnik (Ukraine), Yu.I.Kundiev (Ukraine), R.Olszanski (Poland), A.E.Poljakov (Ukraine), M.G.Prodanchuk (Ukraine), V.G.Rudenko (Ukraine), H.Saarni (Finland), A.M.Serdjuk (Ukraine), A.V.Skalny V.V. (Russia), D.G.Stavrev (Bulgaria), I.Twardowska (Poland), I.M.Trakhtenberg (Ukraine), Sh.U.Khan (USA), A.Z.Tsfasman (Russia), K.Sh.Shaj Sultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.Shramm (Germany), B.M.Shtabsky (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел/факс: +380-48-726-47-93, 728-01-47
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine
Phone/fax: +380-48-726-47-93, 728-01-47
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385

Рукописи не повертаються авторам. Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей. Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retain the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Бюл. ВАК України, № 11, 2009)

Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Российский Индекс Научного Цитирования» (РИНЦ, Росія) та Scopus (Польща)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Вченою радою УкрНДІ медицини транспорту та Редакційною колегією журналу.

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316

Адреси електронної версії:
<http://aptm.org.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua>
http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Подписано в печать 25.05.2015 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2.

Отпечатано с готового макета в типографии "ART-V". г. Одесса, ул. Комитетская, 24А.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

окружающая среда; профессиональное здоровье; патология

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского
института медицины транспорта
Министерства здравоохранения Украины и
Физико-химического института
им. А.В.Богатского Национальной академии
наук Украины

№ 2 (40), 2015 г.

Основан в августе 2005 г.



4

Содержание:		Content:
Обзорные статьи	7	Review Articles
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ — <i>Гоженко Е.А., Бадин И.Ю., Гоженко А.И.</i>	7	THEORETICAL FOUNDATIONS OF MEDICAL REHABILITATION — <i>Gozhenko E.A., Badin I.Yu., Gozhenko A.I.</i>
ТОКСИЧНЫЕ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В БИОСУБСТРАТАХ ДЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ — <i>Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.</i>	14	TOXIC AND ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN BIOSUBSTRATES CHILDREN AT THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER: REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCH DATA — <i>Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V.</i>
Гигиена, эпидемиология, экология	23	Hygiene, Epidemiology, Ecology
ДЕЯКІ АСПЕКТИ ГІГІЄНИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА — <i>Головкова Т.А.</i>	23	SOME ASPECTS OF HYGIENIC DIAGNOSTICS OF THE ENVIRONMENT — <i>Golovkova T.A.</i>
ПАРАЗИТОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ПАСАЖИРСЬКИХ ПЕРЕВЕЗЕНЬ НА ОДЕСЬКІЙ ЗАЛІЗНИЦІ — <i>Кириленко Н.А., Кузнецов О.В., Гамарц Т.К., Фролова Н.Д.</i>	28	PARASITOLOGICAL MONITORING OF PASSENGERS TRANSPORTATION IN ODESSA RAILWAY — <i>Kirilenko N.A., Kuznetsov A.V., Gamarts T.K., Frolova N.D.</i>
КАЧЕСТВО ВОДЫ КАРАЧУНОВСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА В КРИВОРОЖСКОЙ ЗОНЕ УРБАНИЗАЦИИ — <i>Григоренко Л.В., Шевченко А.А., Дзяк Н.В., Коток Р.Ю., Маршалов К.Е., Клочко Р.И.</i>	33	KARACHUNOVSKIY RESERVOIR WATER QUALITY IN THE KRIVORIZSKIY URBANIZATION ZONE — <i>Hryhorenko L.V., Shevchenko O.A., Dzyak N.V., Kotok R.Yu., Marshalov K.E., Klochko R.I.</i>
АНТРОПОГЕННЕ ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ПРОМИСЛОВО-ГО МІСТА — <i>Білецька Е.М., Антонова О.В., Землякова Т.Д., Чорна Н.О.</i>	38	ANTROPOGENIC POLLUTION OF AIR AS A RISK FACTOR FOR PUBLIC HEALTH OF INDUSTRIAL CITY — <i>Biletska E.M., Antonova O.V., Zemlyakova T.D., Chorna N.O.</i>
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РІВНІВ ЗАБРУДНЕННЯ НАФТОПРОДУКТАМИ ҐРУНТІВ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ТА ТЕРИТОРІЙ НАСЕЛЕНИХ МІСЦЬ (ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НАТУРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ) — <i>Коваль Н.М.</i>	41	COMPARATIVE EVALUATION OF OIL POLLUTION LEVELS AGRICULTURAL SOILS AND TERRITORIES POPULATED AREAS (FOR THE RESULTS OF FIELD INVESTIGATIONS) — <i>Koval N.M.</i>
Клинические аспекты медицины транспорта	44	Clinical Aspects of Transport Medicine
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРО-КАРДІОГРАМИ ТА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У МАШИНІСТІВ ЕЛЕКТРОПОЇЗДІВ МЕТРОПОЛІТЕНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД УЧАСТІ У ВИРОБНИЧОМУ ПРОЦЕСІ — <i>Думка І.В., Квітка М.І.</i>	44	PECULIARITIES OF DATA CHANGES IN DAILY MONITORING OF ELECTROCARDIOGRAM AND BLOOD PRESSURE OF SUBWAY TRAIN DRIVERS DEPENDING ON THE PARTICIPATION IN WORKING PROCESS — <i>Dumka I.V., Kvitka M.I.</i>

Содержание:		Content:
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ПРОФІЛАКТИКИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЗА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИМИ ДАНИМИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ — <i>Запорожченко М.Б., Танцюра О.М.</i>	50	EFFICACY PATHOGENETIC A WELL-FOUNDED COMPLEX OF PREVENTIVE MAINTENANCE LEIOMYOMA OF UTERUS PROLIFERATIVE TYPE OF HIGH DEGREE PROLIFERATION ON CLINICO-ANAMNESTIC OF THE DATA AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE — <i>Zaporozhchenko M.B., Tantsjura E.M.</i>
ЛИПОКАЛИН КАК ИНФОРМАТИВНЫЙ БИОМАРКЕР ПРИ ОСТРОМ ПОРАЖЕНИИ ПОЧЕК — <i>Квасневский А.Я.</i>	53	LIPOCALIN AS AN INFORMATIVE BIOMARKER IN ACUTE KIDNEY INJURY — <i>Kvasnevsky A.Ya.</i>
ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТЕТАЗИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ — <i>Бондар В.М., Чернишова К.С.</i>	60	THE FEATURES OF DISTRIBUTION OF ENDOTHELIAL NO-SYNTHEASE GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME — <i>Bondar V.N., Chernyshova K.S.</i>
ЕНДОКРИННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ — <i>Єфременкова Л.Н.</i>	66	ENDOCRINE STATUS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME — <i>Yefremenkova L.N.</i>
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D — <i>Малик С.Л.</i>	70	CLINICAL COURSE PECULIARITIES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN VINNYTSIA REGION ON THE BASIS OF VITAMIN D CONTENT — <i>Malyk S.L.</i>
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ — <i>Павлова Е.А.</i>	73	IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF SPLEEN IN PNEUMONIA ARISEN ON THE BACKGROUND CHRONIC HEART FAILURE — <i>Pavlova Ye.A.</i>
ЗМІНИ РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ — <i>Смолко Д.Г.</i>	77	CHANGES IN THE LEVELS OF BIOMARKERS OF CEREBRAL ISCHEMIA UNDER THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA — <i>Smolko D.G.</i>
УРАЖЕННЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ХВОРОБІ ШЕГРЕНА — <i>Якименко Д.О.</i>	80	DEFEAT MOUTH DISEASE SJOGREN — <i>Yakimenko D.O.</i>
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНОМАЛИЙ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ МУДРОСТИ — <i>Желнин Е.В.</i>	83	CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF WISDOM TEETH ERUPTION ABNORMALITIES — <i>Zhelnin Ye.V.</i>
С159Т ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CD14 РЕЦЕПТОРА И АНТИЭНДОТОКСИНОВЫЙ ИММУНИТЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТЫМИ И РЕДКИМИ ОБОСТРЕНИЯМИ АСТМЫ — <i>Бисюк Ю. А., Курченко А.И., Кондратиук В.Е., Дубовой А.И.</i>	88	C159T POLYMORPHISM OF CD14 AND ANTI-ENDOTOXIN IMMUNITY IN PATIENTS WITH FREQUENT AND RARE EXACERBATIONS OF ASTHMA — <i>Bisyuk Yu.A., Kurchenko A.I., Kondratiuk V.E., Dubovoy A.I.</i>
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ — <i>Богатырева И.Н.</i>	94	SPECIFICS OF PSORIASIS IN INDIVIDUALS WITH CHRONIC VIRAL INFECTIONS — <i>Bohatyrova I.N.</i>
АКТИВНОСТЬ ГОРМОНОВ СТРЕССА У ВОДИТЕЛЕЙ ГОРЭЛЕКТРОТРАНСПОРТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТАЖА — <i>Горша В.И., Горша О.В., Гоженко А.И., Андрейченко Н.В.</i>	98	THE ACTIVITY OF STRESS HORMONES FOR THE DRIVERS OF URBAN ELECTRIC TRANSPORT ACCORDING TO THE LENGTH OF PROFESSIONAL EXPERIENCE — <i>Gorsha V.I., Gorsha O.V., Gozhenko A.I., Andreichenko N.V.</i>

Содержание:		Content:
ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРАЦЮЮЧИМ В НОВИХ УМОВАХ — <i>Грецьківська Н.В., Нагорная А.М., Лубянова І.П., Тімошина Д.П.</i>	103	MODERN MEDICAL ASSISTANCE TO THE WORKING POPULATION — <i>Grechkivska N.V., Nahomaya A.M., Lubyanova I.P., Timoshyna D.P.</i>
СРОЧНАЯ И ДОЛГОВРЕМЕННАЯ АДАПТАЦИЯ ОРГАНИЗМА К АЭРОБНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ПРОЦЕССЕ ЗАНЯТИЙ ФИТНЕСОМ — <i>Тодосюк С.А., Горша О.В.</i>	110	IMMEDIATE AND LONG-TERM ORGANISM ADAPTATION FOR AEROBIC ACTIVITY DURING FITNESS EXERCISES — <i>Todosiuk S.A., Gorsha O.V.</i>
Експериментальні дослідження	115	The Experimental Researches
РОЗВИТОК ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ — <i>Гоженко А.І., Ференц Н.М.</i>	115	DEVELOPMENT ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE BODY OF GUINEA PIGS IN EXPERIMENTAL PNEUMONIA IN AN IMMOBILIZATION STRESS AND CORRECTION CORVITIN — <i>Gozhenko A., Ferents N.</i>
НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕНТИЛОВОГО ЭФИРА ГЛИЦИНА — <i>Нестеркина М.В., Кравченко И.А.</i>	120	NEUROTROPIC EFFECTS OF GLYCINE MENTHYL ESTER — <i>Nesterkina Mariia, Kravchenko Iryna</i>
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАТОГЕННЫХ И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФРУГЛЮМИН А И ФРУГЛЮМИН Б — <i>Кривенко С.И., Мельнова Н.И., Гапанович В.Н.</i>	124	STUDIES OF THE TERATOGENIC AND EMBRYOTOXIC PROPERTIES SUBSTANCES OF IMMUNOMODULATORY DRUGS FRUGLYUMIN A AND FRUGLYUMIN B — <i>Krivenko S.I., Melnova N.I., Gapanovich V.N.</i>
ДИСБИОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ КРЫС ПРИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА КВЕРЦЕТИН-СОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ — <i>Гоженко А.И., Шухтина И.Н., Петренко А.А.</i>	131	DYSBIOTIC COMPLICATIONS IN THE STOMACH OF RATS AFTER ANTI-HELICOBACTER PYLORI THERAPY AND THEIR PREVENTION USING QUERCETIN-CONTAINING DRUGS — <i>Gozhenko A.I., Shukhtina I.N., Petrenko A.A.</i>
ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «КВЕРТУЛИДОН» НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ — <i>Левецкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А., Иванов В.С., Николаева А.В., Томилина Т.В.</i>	137	THE THERAPEUTIC EFFECT OF ANTI-DYSBIOTIC DRUG "QERTULIDON" ON THE CONDITION OF ORAL TISSUES IN RATS AFTER ANTI-HELICOBACTER PYLORI THERAPY — <i>Levitsky A.P., Makarenko O.A., Selivanska I.O., Ivanov V.S., Nikolajeva G.V., Tomilina T.V.</i>
ИДЕНТИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СЛОЕВИЩЕ CETRARIA ISLANDICA — <i>Коберник А.А., Кравченко И.А., Червоненко Е.Ф., Михайлова Т.В., Набих М.</i>	144	THE IDENTIFICATION OF ACTIVE COMPOUND CONTENT IN THE THALLUS CETRARIA ISLANDICA — <i>Kobernik A.O., Kravchenko I.A., Chervonenko O.F., Myhaylova T.V., Nabych M.</i>
ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФТОРИДА НАТРИЯ, ХОЛЕСТЕРИНА, КОМПЛЕКСА БИОАНТИОКСИДАНТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ — <i>Цебржинский О.И.</i>	149	COMBINED EFFECTS OF CHRONIC EXPOSURE TO SODIUM FLUORIDE CHOLESTEROL COMPLEX EXPERIMENT BIOANTIOXIDANTS — <i>Tsebrzhinsky O.I.</i>
Наши поздравления!	155	Our Congratulations!
Владимиру Александровичу Лисобею — 80 лет	155	The 80 th anniversary of V.A. Lisobey
Правила для авторов	156	Rules for Authors

УДК 615.82(075.8)

THEORETICAL FOUNDATIONS OF MEDICAL REHABILITATION

Gozhenko E.A., Badin I.Yu., Gozhenko A.I.

Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa

In modern medicine, medical rehabilitation technology successfully developed and are an integral part of the effectiveness of the treatment of most diseases. The main objective in this case is to restore the structural and functional organization of organs and tissues to restore directed by discount disease functionality of an organism. It should be emphasized that the stimulation of the pathology of the compensation of disturbed functions in rehabilitation of existing technologies is always based on the inclusion of urgent adaptation mechanisms by increasing the intensity of functioning structures which, through subsequent actions (processes) are activated processes of hypertrophy and regeneration to ensure an increase in the number of functioning structures the basis of morphological changes are the basis of long-term mechanisms of adaptation / compensation, which are the basis of clinical adaptation. One of the promising methods of adaptation can be external bioprogramming.

Keywords: *medical rehabilitation, external bioprogramming, adaptation.*

Medical rehabilitation is by far the actual direction of modern medicine, which is due to its great social importance. Despite the development of modern technologies rehabilitation questions of theoretical frameworks and mechanisms of formation of the effects of rehabilitation treatment is practically described. Accordingly, the WHO definition of rehabilitation (fr. *Rehabilitation* from lat. *Re* again + *habilis* comfortable fit) is a set of coordinated activities carried out by the medical, physical, mental, social, professional and pedagogical nature, aimed at possibly achievable for a given individual's recovery of health, physical, mental and social (including health) status, due to the lost illness or injury to restore autonomy, disability and health of persons with physical and mental disabilities as a result of postponed (rehabilitation) or congenital (habilitation) diseases as well as a result of injuries. **Medical rehabilitation (MR)** - a system of measures aimed at the recovery of the patient, compensation and restoration of disturbed body functions and systems, prevention of recurrence of the disease, its complications.

Perhaps MR should be represented as linear network structure based on the holistic nature of the response to injury. Thus, in fact, formed pathological processes largely determines the state of the disease. However, at the same time in the body triggered numerous adaptive mechanisms, ie, included, and then picking up and there are even "replacement power" (by VV Podvysotskiy). Adaptive mechanisms to varying degrees affect the course of pathological processes, reduce the extent of the damage, that is to modulate the course of disease, contributing to the recovery of the body. The combination of these predominantly compensatory adaptive mechanisms can be defined as sanogenesis.

Sanogenetic mechanisms are essential to the completion of the period of the disease, when there is incomplete recovery of previously lost functions. The set of health interventions aimed at restoring the adaptive capacities of the organism and is the essence of rehabilitation medicine.

When exposed to sanogenesis possible stimulation:

- The intensity of the functioning of the damaged organ (system) - functional, metabolic;
- The intensity of the functioning of other organs and systems, followed by “unloading” of the damaged organ - a functional, metabolic;
- Formation of a new dynamic stereotype adaptation functions like, metabolic;
- Increasing the number of elements in the functioning of organ damage - hypertrophy, hyperplasia, stem cells, gene therapy;
- Replacement of the affected organ or part of it - the replacement heart valve, kidney transplants, etc.

Important to forecasting and evaluate the effectiveness of rehabilitation is rehabilitation potential (RP) - a set of biological and psychological characteristics of the person, as well as social and environmental factors that allow a greater or lesser extent to realize his potential ability. Evaluation of RP involves determining somatic-personal abilities of the individual, preserved in spite of the disease and a prerequisite for the restoration of the status, as well as the possibility of predicting the level of restoration or compensation of limitations. It includes the definition of the level of physical development and physical endurance, level of mental and emotional development and sustainability, the definition of social - psychological status, taking into account the overall development, personality, status and sustainability of mental processes. In determining the RP are three levels that characterize patient rehabilitation opportunities for certain types of activity. High RP - provides a full recovery or a high degree of recovery of the specific form of life in the process of rehabilitation. Moderate RP - suggests a partial restoration of the specific form of life in the rehabilitation process. Low RP - indicates the absence or slight recovery of a particular kind of life as a result of rehabilitation. The influence of physical factors should head to optimize the reactivity and correction processes of excitation and inhi-

bition in the central nervous system.

Interconnection and interdependence of the etiology and pathogenesis substantiates the possibility of pathogenetic therapy affect to some extent the cause of the disease. Eliminating the symptoms of pathological syndromes under the influence of treatment, is the basis of syndromic treatment. In this regard, it is necessary to analyze the clinical picture of the syndrome of the disease with the release of the dominant (leading) syndrome, based on identified clinical syndromes pathogenetic choose optimal rehabilitation factors.

Important in the MR is the principle of individual treatment. On the basis of it, the use of physical factors, the doctor must take into account the reactivity of the organism and its form factors: age, sex, presence of comorbid conditions, the degree of training of its adaptive and compensatory mechanisms biorhythmic activity of the major functions of the body. Optimal therapeutic effect of physical factors in patients occurs due to conducted a course of treatment. Only reflex-humoral mechanism of action of physical factors provides orientation reactions systemic nature closely related to the initial functional state system (s), as you can see an improvement in self-regulation mechanisms of homeostasis. The patient should be treated by bringing the disease to the optimal variant thereof depending on the mechanism and the degree of deviation from it. Solve local objectives must be based on the leading syndrome, in ways that do not conflict with the global goal of optimal variant of the disease. Therapeutic measures should be correlated with the state of health of the patient and his changes.

Among the many pathophysiological, and pathomorphological pathobiochemical factors and processes that make up the nosologic forms of diseases, dysmetabolic syndrome is not only typical, but has a universal meaning in the formation of any and all disease. Correction of metabolic disorders should be differentiated and defined by their type, compensation, electrolyte disturbances, and clinical manifestations.

In modern medicine, medical rehabilitation technology successfully developed and are an integral part of the effectiveness of the treatment of most diseases. The main objective in this case is to restore the structural and functional organization of organs and tissues to restore directed by discount disease functionality of an organism. It is known that the state of health and disease is different levels of adaptive abilities of the organism. Increase healthy human adaptation to a constantly changing environment is the primary measure of health and made the main measure of health and at the expense of adaptation mechanisms. Adaptation to the conditions of the sick person carried out due to the existence of compensation mechanisms. Adaptive and compensatory mechanisms are based on the identical nature of the functional, biochemical and morphological properties and reactions of the organism. This conclusion has already been formulated by R. Virchow and lies in the fact that the disease does not appear in the body is nothing new, and there are any changes in the number of operating elements, and they can vary in time and location, which is manifested in disease diagnosed in quantitative morphological functions and biochemical changes. Thus, the development of both adaptation and compensation is based on increasing the functionality of the existing structures and functions. Over thirty years ago FZ Meyerson described two possible mechanisms for increasing the power of any functioning structure. Firstly s, improving body functions (tissue), possibly by increasing the intensity of functioning structures e.e. thus increasing the adaptive capacity of the organism by increasing the functions of existing structures. This series provides adaptive response in the first place, immediate coping mechanisms of the organism to external and internal factors in health, but they are the same as the trigger mechanism for immediate compensation for pathology.

Morpho-functional basis of the reactions of urgent adaptation compensation are on the one hand the inclusion of functional

response increases the device, structures previously not functioning (or little). So well known that in the lungs, kidneys and other organs in a functional rest works only some of the structural and functional elements. On the other hand, the function of elements working body at rest, ie, basic functional state usually is not maximal, so the force of cardiac contraction may increase largely, though always engaged during the entire cardiac muscle. However, the strength of the interaction of actin and myosin in cardiomyocytes varies widely.

Increasing input Ca^{++} in cardiomyocytes is the signal that increases the interaction of myofibrils and increases the power of the heartbeat. Due to urgent adaptation mechanisms can increase the specific functionality of virtually any body at least twice that evolutionarily incorporated as one of the most important mechanisms for the adaptation of the organism. In physiology and diagnosis, there is the concept of functional reserve, which characterizes the maximum functionality of the body. This concept is widely used in functional diagnostics in cardiology and in recent years - kidney.

Inclusion and stimulation intensification functioning structures engaged by the relevant regulatory authority for each signal (neurogenic, endocrine), which is usually accompanied by an adequate increase in blood supply to the organ or tissue. However, intensification of functioning structures provides only short-term adaptation mechanisms (compensation) due to the fact that the energy and the plastic possibilities parenchymatous cells vigorously functioning, exhausted.

Along with the intensification of the structures begin to form stable long-term adaptation mechanisms. Morpho-functional basis of these mechanisms is to increase the number of functioning structures that occurs either in hypertrophy, when the number of structures increases strongly functioning cell (increase in the number of mitochondria, myofibrils, lysosomes, etc.) or an increase in the cells themselves - hyperplasia. Due to hypertrophy and hyper-

plasia formed the foundations of long-term morphological adaptations, thus ensuring long-term adaptation in the health status of or compensation for an illness.

It should be noted that the term adaptation mechanisms are preferably volatile to (ergotropic) reactions, while the long-formed on the basis of reactions with increasing trophotropic synthesis of proteins and other polymeric biostructures. In this connection, the first switch occurs almost immediately after the regulator signal, and to generate second must usually 7 to 12 days, and that way, and determines the period of rehabilitation, as the time required to form the structural basis of the physiological mechanisms of adaptation and compensation in pathology.

The notion of stress-limiting systems, their role in the modulation of the stress response, providing resistance of the organism and its prevention of stress and other damage is the ideal point in this book. It is necessary to take into account, respectively, under emotional stress, which arose under the influence of the new complex situation, the device determines the emotions of at least two interconnected link holistic response. With Tresses-limiting modulatory systems of the body ensure the effectiveness of behavioral reactions, warning him of stress damage, and consequently, the major non-communicable diseases in the pathogenesis stress plays a crucial role. This combination of problems of stress-limiting systems is one of the many great examples of how evolution generates economically regulatory mechanisms of the body.

The first link, turned into the environment of the patient, it is - emotional behavior and thinking - energetically wasteful and chaotic at first glance, the processes actually provide the search for new solutions, new mode of behavior and, thus, are of primary biological importance. The second link is realized "inside" of the body, manifested by activation of adrenergic and pituitary-adrenal systems, which cause standard set of metabolic and physiological changes necessary to ensure that the energy and

structural search behavior, ie. E. Ultimately to the formation of a new structural fixed functional system responsible for adaptation.

Currently, it is obvious that stress-limiting systems simulate both link constituting being emotional stress, thereby limiting redundancy vector and specify how behavioral reactions and standard stress reaction, deployed inside the body. It is this that determines the adaptive biological significance of stress-limiting systems.

The adaptation process consists of two steps:

- Stage 1 of urgent adaptation;
- 2nd stage of stable and long-term adaptation.

Special adaptation - Is an immediate response of the organism in the form of enhancing the function of a system to the action of some external factor without significant morphological changes. This functional adaptation. In the case of acute exposure to it and the lack of preparedness of the body has to function at maximum capacity, so it is not always able to cope with the stresses arising. Such is often the case when to participate in sports competitions, sports and recreational activities for the delivery of standards for physical education allowed poorly trained or even untrained persons. If the impact is much more than functionality, the special adaptation may result in breakdown or even damage to the body. For example, not enough trained athlete or groups, even a relatively small load can lead to over-development of infarction and congestive heart failure.

It should be noted that it is always sufficiently strong impact special adaptation is accompanied stress reaction, ie. Activation of the pituitary-adrenal system with increase in the blood concentration of adrenaline, noradrenaline, corticosteroids, and other hormones that facilitate the adaptation of the organism to the new conditions of operation. L is affixed to a sufficiently strong influence of the environment causes the formation of a specific dominant functional system responsible for the mainte-

nance of homeostasis. For example, when exposed to cold, in addition to the thermoregulatory system, in reactions include additional mechanisms, such as activation of the cardiovascular system, the redistribution of blood between the separate areas, and others. Furthermore, regardless of the specificity factor arises nonspecific stress reaction, whose role is primarily to mobilize energy reserves.

To go urgent adaptation into sustainable, long-term need to within a specific functional system structural changes took place that would have increased the reserve capabilities of the system to the required level, which would allow the body to successfully and long cope with the effects of the environment. And this is possible only through prolonged or repeated exposure of a given factor. Thus, the *long-term adaptation* - is gradually evolving body's response to repeated or prolonged exposure to external factors, leading to an expansion of the functional capacity of the organism due to morphological changes. At the heart of this process is the activation of the synthesis of nucleic acids and proteins in the cells of organs and systems responsible for the adaptation, which leads to structural changes in the formation of a system of structural trace and ultimately is the material basis of reliable and sustainable improvement of body functions.

Single brief exposure and load limited time only, predominantly functional changes in the body in the form of urgent adaptation responses; under the influence of sufficiently long or repeated exposure to cell structures of bodies responsible for the adaptation, there is a constant activation of the synthesis of nucleic acids and proteins that gradually provides enhanced functionality of organs and systems. So urgent adaptation is gradually transformed into a long-term with the formation of a system of structural trace.

Proteins are synthesized in the cell structures - ribosomes - the matrices-RNA samples, which are obtained by copying a single gene with DNA. In gene contains a

set of models for all kinds of cellular proteins, and in addition, the mass of special genes that control the synthesis of certain proteins, depending on the activity of cells in a given period. "Broken" genes are disabled. They include activated only by signals coming from the working cell elements and from the regulatory systems of the organism, acting through specific hormones. That is, there must be a "request for synthesis."

Consequently, one of the main mechanisms of transition to long-term adaptation is existing in the relationship between the function of cells and genetic machinery. In connection with this regularity any functional biological load, any sufficiently strong effects leading to activation of the genetic system, which, in turn, causes increased synthesis of nucleic acids and proteins, forming the basic cell structure. As a result, the growth of these cell structures formed structural system track which leads to an increase in the functional capacity of the system responsible for adaptation. In turn, the presence of the relationship between the function and the genetic apparatus may lead to the opposite eventuality. Thus, the termination of the influence of environmental factors on the adapted organism leads to a fairly rapid decrease in the activity of the genetic apparatus of cells in the system responsible for adaptation. This is followed by an adaptive decay protein, the disappearance of the structural system track constituting the basis of the adaptation, which leads to maladaptation, i.e. a decrease of functional, adaptive capabilities of the organism.

It has been established that all living proteins naturally break down into simpler molecules at a constant speed. Its value is defined as a "half-life". For example, for cardiac muscle proteins it is about 30 days. This means that 200 grams of protein a month there will be only 100, and a month later - only 50 grams, and so on. G., If during that time no new molecules are synthesized. Thus, in the cell, and accordingly in the body, two processes. In the case of training (enhancing the function of any

organ or system) is sufficiently strong external stimulus causes the molecule to function all “workers” elements of the cell with a maximum voltage, maximum of them is “Request for synthesis” in the DNA of the ribosome, and they synthesize new protein. The “old” protein which continues to decay at a constant rate. However, as a result of sufficient load synthesis overtakes decay and weight of the protein increases. Of course, increases and power functions. In the case of a sharp weakening of external influences occurs corresponding reduction function and a decrease in “request for the synthesis of” new protein molecules. At the same time The accumulated weight of the protein previously continues to decay at the same rate. Decay begins to overtake synthesis, reduced protein mass (atrophy), and the ability to function decreases.

These mechanisms of training and detraining are universal for all cells (muscle, nerve, and others.) And for all functions. There is an increase in heart weight, capacity of coronary arteries, the masses of the respiratory muscles, developing phenomenon of hypertrophy and hyperplasia of the lung alveoli, the respiratory center neurons, increased affinity for oxygen CNS. Activated neurohumoral mechanisms of adaptation, in particular, the hypothalamic-pituitary-adrenal system, which increases the level of endurance and the body’s resistance to various stresses. Normalized neurohumoral response to traumatic exposure, increases resistance to psychoemotional factors.

In MR is to eliminate all the pathological symptoms, correction of homeostasis autonomic tone and reactivity of the organism requires a differentiated approach depending on the shape of their violations. Based on the above set out the mechanisms of adaptation and compensation modern medical rehabilitation rehabilitation based on the methodology of management of adaptation and compensation. Moreover, it should be emphasized that the restoration of functionality based on the fact that the disease is always the case damage (violation) of organs and tissues, which causes

The decrease of physiological functions, and hence the level of adaptation to the environment, ie level of health.

Of course, these mechanisms restore the body’s adaptive capabilities and achieve a state of complete recovery is only a first attempt to systematize the theoretical principles of rehabilitation medicine. In summary, it should be emphasized that the stimulation of the pathology of the compensation of disturbed functions in rehabilitation of existing technologies is always based on the inclusion of urgent adaptation mechanisms by increasing the intensity of functioning structures which, through subsequent actions (processes) are activated processes of hypertrophy and regeneration to ensure an increase in the number of functioning structures the basis of morphological changes are the basis of long-term mechanisms of adaptation / compensation, which are the basis of clinical adaptation.

References

1. Саногенез - теоретическая основа медицинской реабилитации / А.И. Гоженко, Е.А. Гоженко // Медична гідрологія та реабілітація. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 4-7.
2. Пирогова Л. А. Основы медицинской реабилитации и немедикаментозной терапии: учебное пособие / Л. А. Пирогова. – Гродно: ГрГМУ, 2008. – 212 с.
3. Chan F. Foundations of rehabilitation counseling. Directions of Rehabilitation Counseling / F. Chan, J. Chronister, D. Catalana, A. Chase, L. Eun-Jeong - 2004. – 15. – P. 1-11.
4. Bruce E. Becker Aquatic Therapy: Scientific Foundations and Clinical Rehabilitation Applications / Bruce E. Becker // American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation – 2009. - Vol. 1. – P. 859-872.
5. Медведев А. С. Основы медицинской реабилитологии / А. С. Медведев. – Минск: Беларус. навука, 2010. – 435 с.
6. Manoj Sharma Theoretical Foundations of Health Education and Health Promotion / Manoj Sharma, John Albert Romas – Jones & Barlett Learning, LLC, 2012. – 170 p.

References

1. Sanogenesis - theoretical basis of medical rehabilitation / A.I. Gozhenko, E.A. Gozhenko

- // Medical Hydrology and Rehabilitation. — 2007. — Т. 5, № 2. — Р. 4-7.
2. Pirogova L. A. Fundamentals of medical rehabilitation and non-pharmacological therapy: a tutorial / L. A. Pirogova. – Grodno: GrGMU, 2008. – 212 p.
 3. Chan F. Foundations of rehabilitation counseling. Directions of Rehabilitation Counseling / F. Chan, J. Chronister, D. Catalana, A. Chase, L. Eun-Jeong - 2004. – 15. – P. 1-11.
 4. Bruce E. Becker Aquatic Therapy: Scientific Foundations and Clinical Rehabilitation Applications / Bruce E. Becker // American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation – 2009. - Vol. 1. – P. 859-872.
 5. Medvedev A. S. Basics of Medical Rehabilitation / A. S. Medvedev. – Minsk: Belarus. navuka, 2010. – 435 p.
 6. Manoj Sharma Theoretical Foundations of Health Education and Health Promotion / Manoj Sharma, John Albert Romas – Jones & Barlett Learning, LLC, 2012. – 170 p.

Резюме

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

*Гоженко Е.А., Бадин И.Ю.,
Гоженко А.И.*

В современной медицине технологии медицинской реабилитации успешно разрабатываются и являются неотъемлемой частью эффективности лечения большинства заболеваний. Основной задачей при этом является восстановление структурно-функциональной организации органов и тканей направлено на восстановление сниженных при болезни функциональных возможностей организма. Стимуляция процессов компенсации нарушенных при патологии функций в существующих реабилитационных технологиях всегда основана на включении срочных механизмов адаптации за счет увеличения интенсивности функционирующих структур, которые посредством последующих воздействий (процессов) активируют

ют процессы гипертрофии и регенерации обеспечивающих увеличению количества функционирующих структур на основе морфологических изменений, являющихся базой долговременных механизмов адаптации/компенсации, которые являются основой клинической адаптации. Одним из перспективных методов адаптации может быть внешнее биопрограммирование.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, внешнее биопрограммирование, адаптация.

Резюме

**ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ
РЕАБІЛІТАЦІЇ**

Гоженко Е.А., Бадин І.Ю., Гоженко А.І.

У сучасній медицині технології медичної реабілітації успішно розробляються і є невід'ємною частиною ефективності лікування більшості захворювань. Основним завданням при цьому є відновлення структурно-функціональної організації органів і тканин направлено на відновлення знижених при хворобі функціональних можливостей організму. Стимуляція процесів компенсації порушених при патології функцій в існуючих реабілітаційних технологіях завжди заснована на включенні термінових механізмів адаптації за рахунок збільшення інтенсивності функціонуючих структур, які за допомогою наступних дій (процесів) активують процеси гіпертрофії і регенерації забезпечують збільшення кількості функціонуючих структур на основі морфологічних змін, що виявляють базу довготривалих механізмів адаптації / компенсації, які є основою клінічної адаптації. Одним з перспективних методів адаптації може бути зовнішнє біопрограммування.

Ключові слова: медична реабілітація, зовнішнє біопрограммування, адаптація.

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.89-008.444.4

ТОКСИЧНЫЕ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В БИОСУБСТРАТАХ ДЕТЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДАННЫЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пыхтеева Е. Г., Большой Д. В.

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

Последние десятилетия ознаменованы повышением актуальности проблемы заболевания аутизмом, что сопровождается всплеском интереса к обозначенной тематике со стороны врачей и исследователей.

Многочисленные научные изыскания в этом направлении требуют осмысления и систематизации. Настоящий обзор, не претендуя на полноту, показывает новые взгляды на природу заболевания и достижения в борьбе с ним.

В работе приводятся данные о микроэлементном статусе больных аутизмом (а именно уровни Hg, Zn, Cu, Cd, Pb, Mn, Cr, Fe в крови, плазме, моче и волосах), полученные авторами статьи.

Ключевые слова: *заболевания аутистического спектра, микроэлементы в крови, мочи, волосах, плазме..*

Актуальность

В конце XX – начале XXI столетия в нашей стране возросло внимание врачей-клиницистов, генетиков, токсикологов, гигиенистов, психиатров и психотерапевтов к заболеваниям аутистического спектра у детей младшего возраста, что вызвано повышением количества обращений родителей, столкнувшихся с соответствующими нарушениями у своих детей. В соответствии с классификацией МКБ-10 [1] такие заболевания относятся к общим расстройствам психологического развития (F84). Среди заболеваний выделяется:

1. Детский аутизм (F84.0), который определяется наличием: а) аномалий и задержек в развитии, проявляющихся у ребенка в возрасте до трех лет; б) психопатологических изменений во всех трех сферах: эквивалентных социальных взаимодействиях, функциях общения и поведения, которое ограничено, стереотипно и монотонно. Эти специфические диагностические черты обычно дополняют дру-

гие неспецифические проблемы, такие, как фобии, расстройства сна и приема пищи, вспышки раздражения и направленная на себя агрессивность [2]. Другие аспекты, такие как избирательность в еде, тоже часто встречаются при аутизме, но при диагностике несущественны. [3]. Иногда синдром подразделяют на низко-, средне- и высокофункциональный аутизм, используя для этого шкалу IQ [4] или оценивая уровень поддержки, в котором нуждается человек в повседневной жизни; для этого типирования не выработано стандарта, и вокруг него ведутся споры [5].

2. Атипичный аутизм (F84.1), отличающийся от детского аутизма возрастом, в котором начинается расстройство, или отсутствием триады патологических нарушений, необходимой для постановки диагноза детского аутизма. Атипичный аутизм чаще всего развивается у лиц с глубокой задержкой развития и у лиц, имеющих тяжелое, специфическое рецептивное расстройство развития речи.

3. Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями (F84.4) — плохо обозначенное расстройство неопределенной нозологии. Эта категория предназначена для группы детей с выраженной умственной отсталостью (IQ ниже 50), проявляющих гиперактивность, нарушение внимания, а также стереотипное поведение. Данный синдром часто связан с различными отставаниями в развитии общего или специфического характера. Неизвестна степень этиологического участия в этом поведении низкого IQ или органического поражения мозга.

4. F84.5 Синдром Аспергера — Расстройство неопределенной нозологии, характеризующееся такими же качественными аномалиями социальных взаимодействий, какие характерны для аутизма, в сочетании с ограниченностью, стереотипностью, монотонностью интересов и занятий. Отличие от аутизма в первую очередь состоит в том, что отсутствует обычная для него остановка или задержка развития речи и познания. Это расстройство часто сочетается с выраженной неуклюжестью. Выражена тенденция к сохранности вышеуказанных изменений в подростковом и зрелом возрасте [6].

В основе диагноза лежит анализ поведения, а не причинных факторов или механизмов расстройства [7].

Большинство недавних обзоров сходятся на том, что уровень болезненности составляет 1—2 человека на 1000 для аутизма и около 6 человек на 1000 для расстройств аутистического спектра, хотя из-за недостаточности данных в последнем случае реальное количество может быть выше [8]. Неутраченное глубокое нарушение развития отмечается у 3,7 человек из 1000, синдром Аспергера — приблизительно у 0,6, детское дезинтегративное расстройство — у 0,02 на 1000 [9].

На сегодня сложно сказать, вызван ли рост количества выявленных случаев совершенствованием диагностических процедур, правил выдачи направлений, доступностью соответствующих служб, снижением возраста диагностики и уровнем осведомленности населения о проблеме аутизма или реальным увеличением частоты возникновения соответствующих состояний [10]. По данным сайта <http://www.autismspeaks.org>, аутизмом страдает каждый 88-й ребёнок в мире, причём у мальчиков подобные состояния отмечаются примерно в 4 раза чаще, чем у девочек. По данным из США [11], в 2011—2012 годах аутизм и расстройства аутистического спектра официально диагностированы у 2 % школьников, что намного больше по сравнению с 1,2 % в 2007 году.

Современный взгляд на причины аутизма

Причины аутизма тесно связаны с генами, влияющими на созревание синаптических связей в головном мозге, однако генетика заболевания сложна, и в настоящий момент не ясно, что больше влияет на возникновение расстройств аутистического спектра: взаимодействие множества генов либо редко возникающие мутации [12, 13]. В редких случаях обнаруживается устойчивая ассоциация болезни с воздействием веществ, вызывающих врождённые дефекты [14], хотя нельзя исключать появления неких дополнительных факторов внешней среды [15]. Невозможность выделить биологически обоснованные субпопуляции затрудняет исследования причин расстройства [16]. Были высказаны предложения классификации аутизма с использованием как поведения, так и генетики, при этом предполагается отвести название «аутизм 1 типа» для редких случаев, при которых тестирование подтверждает мутацию гена CNTNAP2 [17].

Причиной появления большого

числа аутистов в здоровых семьях могут быть вариации числа копий — спонтанные делеции и дупликации геномных участков при мейозе [18]. Следовательно, значительное количество случаев может быть отнесено на счёт генетических изменений: это новые мутации, вызвавшие аутизм у ребёнка, но отсутствующие у родителей [19].

В настоящее время ведется активный поиск не связанных с генетическими нарушениями причин аутизма. Среди таких факторов — определённые продукты питания, инфекционные заболевания, тяжёлые металлы, растворители, выхлопы дизельных двигателей, ПХД, фталаты и фенолы, используемые в производстве пластиков, пестициды, броминированные огнезащитные материалы, алкоголь, курение, наркотики, вакцины и пренатальный стресс [20].

Не смотря на то, что в подавляющем числе научных исследований не найдено связи между вакцинацией и аутизмом [21, 22], а также убедительных научных доказательств воздействия тимеросала, добавляемого в вакцины, на риск развития аутизма [23-25], во многих странах, в том числе и Украине, возросло количество отказов от иммунизации, что повысило риск вспышек заболеваемости корью. В 2010 г. связывание аутизма с тимеросалом в вакцинах признано самой вредной мистификацией за последние 100 лет, т.к. это привело к массовым отказам от прививания детей [26].

Аутизм и микроэлементология

У аутичных детей часто наблюдаются дефицит цинка и высокие уровни меди, что приводит к снижению соотношения цинк/медь. Ретроспективный обзор содержания цинка в плазме, меди в сыворотке и расчет соотношения цинк/медь осуществлен на основе данных 230 детей с аутизмом, disorder-NOS и синдромом Аспергера. Средний уровень цинка всей когорты был 0,772

мг/л, средний уровень меди был 1,315 мг/л, а значит, Zn/Cu было 0,608, что ниже 0,7 отсечки самой низкой 2,5 % здоровых детей. Соотношение цинка в плазме к меди в сыворотке может быть биомаркером воздействия ТМ, в частности ртути, у детей с ASDs. [27]. Терапия с введением цинка и витамина В6 улучшала состояние аутичных детей по отношению к осознанности, рецептивной речи, концентрации и вниманию, гиперактивности, зрительному контакту, звуковой чувствительности. Ни один из параметров не ухудшился после терапии [28, 29].

В плазме 102 лиц, страдающих аутизмом, и 18 здоровых, были измерены уровни цинка и меди в плазме и проанализированы на предмет возможного соотношения с тяжестью 19 симптомов. У аутистов наблюдался повышенный уровень меди и незначительно сниженный уровень Zn в плазме, что вызывало повышение соотношения Cu/Zn по сравнению с контрольной группой. Наблюдалась корреляция между соотношением Cu/Zn и выразительным языком, рецептивной речью, вниманием, гиперактивностью, мелкой моторикой, грубыми двигательными навыками. Наблюдалась отрицательная корреляция между концентрацией цинка в плазме, гиперактивностью, и мелкой моторикой. Эти результаты указывают на связь между соотношением Cu/Zn в плазме и тяжестью симптомов, связанных с аутизмом [30]. Причиной этого может быть тот факт, что Zn и Cu, может играть определенную роль в этой системе ГАМК, которая, вероятно, изменена при аутическом синдроме [31].

Получены данные о взаимосвязи между низким уровнем миелопероксидазы, найденной в группе лиц, страдающих аутизмом и терапией пробиотиками. Меняя бактерии кишечника и тем самым изменяя свойства поглощения в кишечнике, пробиотическая терапия снижала уровень меди [32]. Уровень

миелопероксидазы может быть биомаркером дисфункции кишечника при аутизме [33].

В литературе существуют немногочисленные отрывочные сведения об изменении содержания токсичных тяжелых металлов в биосубстратах детей с аутизмом. Так Yorbik O. et al. [34], показали, что в моче детей с аутизмом наблюдались пониженные уровни Cd и Pb и повышенные – хрома, по сравнению со здоровыми испытуемыми ($p < 0,05$). Данные о концентрациях ртути в крови детей с аутизмом и здоровых детей противоречивы – некоторые исследователи наблюдали рост, другие – снижение средних по группе концентраций ртути в крови [35-43].

В исследованиях, проведенных в США, изучали корреляции между количеством ртути, выбрасываемой в окружающую среду (по данным Агентства по охране окружающей среды от токсичных выбросов, ретроспективно) и количеством случаев аутизма (по данным Агентства образования). Относительный риск заболевания аутизмом возрастал до 1,614 (95 % ДИ, 1.487-1.752) [44-46]. При приближении жилья к источникам выброса ртути экспоненциально увеличивается распространенность аутизма [47]. Распространенность аутизма коррелирует с содержанием ртути и свинца в атмосферном воздухе [48] и с концентрацией ртути в образцах рыбы в разных регионах ($P < 0,001$) [49, 50]. Кроме того, наблюдалась значительная корреляция для данных о выбросах никеля в воздух и аутизмом (относительный риск = 1,71; 95 % ДИ 1.12-2.60). Следует отметить, что на основании приведенных исследований нельзя делать окончательные выводы о причинно-следственной связи, но они обеспечивают доказательство связи между аутизмом и концентрацией тяжелых металлов в окружающей среде, что делает актуальным дальнейшие эпидемиологические исследования для изучения возможной

роли тяжелых металлов при аутизме.

В недавнем обзоре [51] обобщена роль факторов окружающей среды на развитие аутизма. Изучены взаимосвязи между токсичными веществами и развитием аутизма по трем категориям: (А) токсичное воздействие при зачатии, гестации и раннем периоде детского возраста; (Б) исследование биомаркеров токсикантов; и (С) исследования по изучению потенциальной генетической восприимчивости к токсикантам. Большинство исследований (34/37; 92 %) показали наличие связи «воздействие экотоксикантов – аутизм». Большинство из этих исследований были ретроспективными при описании случаев выявленного аутизма. Анализировалось потенциальное воздействие пестицидов, фталатов, полихлорированных бифенилов (ПХБ), растворителей, воздушных поллютантов и тяжелых металлов. Установлено, что наиболее сильно влияют пестициды. Гестационное воздействие метилртути (повышенное потребление загрязненной рыбы, одно исследование) и экспозиция загрязняющими веществами с водой в детском возрасте (два исследования) не были связаны с расстройствами аутистического спектра.

Одно из последних исследований, в котором обследованы 192 пар близнецов, показало, что факторы окружающей среды, по оценкам, составляют 55 % риска развития аутизма по сравнению с 37 % для генетических факторов [52]

Воздействие токсичных веществ (ртуть, свинец, мышьяк, полихлорированные бифенилы (ПХБ) и толуол) могут быть причиной нарушения развития нервной системы [53]. Несовершенство токсикологической оценки в плане нейротоксических эффектов для большинства из них, в том числе многих, которые используются в больших количествах, приводит к тому, что риск развития психомоторного расстрой-

ства после воздействия конкретного токсиканта, вероятно, как правило, недооценивается, а не завышается [54]. Кроме того, индивидуальная изменчивость в генетической предрасположенности может повлиять на проявление воздействия токсических веществ и способствовать повышению уязвимости [55]. Например, в нескольких исследованиях показано, что у некоторых людей с расстройствами аутистического спектра выражен полиморфизм в генах, участвующих в детоксикации загрязнителей окружающей среды и более 100 таких генов могут способствовать реализации заболеваний аутистического спектра [56, 57].

Результаты обзора [36] показывают, что этиология заболеваний аутистического спектра может включать в себя, по крайней мере у детей, сложные взаимодействия между генетическими факторами и некоторыми токсическими веществами, которые могут действовать синергично или параллельно в критические периоды развития нервной системы, таким образом, увеличивая вероятность развития аутизма.

Результаты собственных исследований

Начиная с 2005 года в токсикологической лаборатории УкрНИИ медицины транспорта (г. Одесса) ведётся учёт результатов микроэлементного анализа биосубстратов больных аутизмом детей, направляемых лечебными учреждениями. Всего было обследовано 24 ребёнка возрастом от 3 до 13 лет — 21 мальчик и 4 девочки.

Анализировались кровь (цельная

и плазма), моча и волосы на содержание цинка, меди, ртути (у всех пациентов), а также железа, марганца, хрома, кадмия и свинца (у части больных).

Количественное измерение содержания микроэлементов в биосубстратах осуществлялось атомно-эмиссионным методом с дуговой атомизацией на АЭС-спектрометре ЭМАС-200CCD.

Из данных таблицы и других полученных нами данных видно, что:

1. Уровни ртути во всех случаях лежали в пределах среднепопуляционной нормы для данного региона.
2. Уровни меди в плазме, цельной крови и моче не были повышены, в шести случаях отмечалось повышенное содержание меди в волосах; содержание цинка в большинстве случаев (в 18 из 24 случаев в крови, в 12 из 24 — в плазме и в 17 из 24 — в волосах) было понижено либо находилось на нижней границе нормы, а в моче, напротив, в половине случаев наблюдались повышенные уровни цинка.
3. Ни в одном из случаев не наблюдалось повышенных уровней кадмия или свинца.
4. Амплитуда распределения результатов измерения железа, марганца и хрома в цельной крови, моче и волосах была широкой и разнонаправленной. Если судить о среднеарифметических значениях, то хром в волосах содержится на уровнях, близких к нижней границе нормы (5 случаев из 16 — ниже нормы), в моче — на уровнях, близ-

Таблица 1

Результаты измерения содержания микроэлементов в биосубстратах детей с диагнозом «аутизм»

Химический элемент	Цельная кровь		Плазма крови		Моча		Волосы	
	Найдено, мг/л	Норма, мг/л	Найдено, мг/л	Норма, мг/л	Найдено, мг/л	Норма, мг/л	Найдено, мкг/г	Норма, мкг/г
Hg	0,00307 ± 0,00040	< 0,05 (0,025)	0,00234 ± 0,00036	< 0,04	0,00195 ± 0,00029	< 0,025 (0,010)	0,112 ± 0,026	< 0,7
Zn	1,153 ± 0,292	1,16-9,0	0,771 ± 0,163	0,7-1,5	0,376 ± 0,056	0,2-0,4	99,9 ± 24,2	120-230
Cu	1,03 ± 0,08	0,7-1,4	1,282 ± 0,115	0,8-1,9	0,0078 ± 0,0012	< 0,030	1,282 ± 0,115	8,0-20,0
Cd	0,00120 ± 0,00013	< 0,01	0,00059 ± 0,00012	< 0,001	0,0007 ± 0,0001	< 0,002	0,049 ± 0,013	< 0,4
Pb	0,035 ± 0,007	< 0,15	0,018 ± 0,005	< 0,1	0,011 ± 0,002	< 0,09	1,31 ± 0,42	< 8,0
Mn	0,067 ± 0,010	0,03-0,16	0,00034 ± 0,00009	< 0,001	0,0066 ± 0,0007	0,006-0,008	0,090 ± 0,023	0,3-3,0
Cr	0,0295 ± 0,0054	< 0,045	0,0242 ± 0,0067	< 0,14	0,635 ± 0,178	0,0001-0,0015	0,635 ± 0,178	0,5-1,5
Fe	677,3 ± 64,1	440-760	0,750 ± 0,117	0,5-1,2	0,405 ± 0,066	< 1,1	14,29 ± 3,08	10,0-25,0

Примечание: * (значения норм даны по [58-62]; данные в колонке «Найдено» показаны в формате $M \pm m$, где M — среднее арифметическое по выборке, m — средняя ошибка средней арифметической для $P = 0,95$)

ких к верхней границе (3 случая из 16 — выше нормы). По марганцу (в моче) и железу (в крови и волосах) наблюдаются случаи выхода за пределы как верхней, так и нижней границ нормы.

5. Для эссенциальных элементов (цинк, медь, железо, марганец) и хрома имеет место заметная положительная корреляция между содержаниями в крови и волосах (коэффициенты корреляции от 0,39 до 0,57). Это говорит о долговременном (хроническом) характере микроэлементного статуса организма. Взаимосвязь между уровнями металлов в крови и моче, как правило, не выражена; исключением является железо, где прослеживается отрицательная корреляция (коэффициент -0,38).

Выводы

Актуальными задачами на сегодняшний день являются следующие:

- разработка строгих классификационных критериев, позволяющих разграничить случаи заболеваний аутизмом от иных болезней, обусловленных задержкой развития или патологией психики;
- исследование механизмов инициации, развития и протекания аутизма (в первую очередь на молекулярном и клеточном уровне), а также связь между развитием болезни и факторами внешней среды — химическими, физическими и социальными.

Проведенное нами изучение микроэлементного состояния больных может быть полезно для решения второй из указанных задач. Представляется, что разрозненные данные, полученные нами и другими исследователями, целесообразно свести в единую базу данных и систематизировать для дальнейшей их обработки. Таким образом, решение актуальных задач требует проведения масштабных санитарно-эпидемиологических и статистических

исследований.

Литература (References)

1. World Health Organization F84. Pervasive developmental disorders // International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. — 10th
2. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria for 299.00 Autistic Disorder // Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 4th, text revision (DSM-IV-TR). — 2000. — ISBN 0890420254
3. Filipek P.A. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders / Filipek P.A., Accardo P.J., Baranek G.T. [et al.] / J Autism Dev Disord — 1999. — Vol. 29 (6). — P. 439–484.
4. Baron-Cohen S. The hyper-systemizing, assortative mating theory of autism. / Baron-Cohen S. // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry — 2006. — Vol. 30 (5). — P. 865–872.
5. Happé F. Understanding assets and deficits in autism: why success is more interesting than failure. / Happé F. // Psychologist — 1999. — Vol. 12 (11). — P. 540–547.
6. Myers S.M Council on Children with Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders / Myers S.M., Johnson C.P. // Pediatrics — 2007. — Vol. 120 (5). — P. 1162–1182.
7. Baird G. Diagnosis of autism. / Baird G, Cass H, Slonims V. // BMJ — 2003. — Vol. 327 (7413). — P. 488–493.
8. Caronna E.B. Autism spectrum disorders: clinical and research frontiers. / Caronna E.B., Milunsky J.M., Tager-Flusberg H. // Arch Dis Child — 2008. — Vol. 93 (6). P. 518–523.
9. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. / Fombonne E. // Pediatr Res.-2009. — Vol. 65(6). — P. 591–598.
10. Wing L. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? / Wing L., Potter D. // Ment Retard Dev Disabil Res Rev — 2002. — Vol. 8 (3). — P. 151–161.
11. CDC and HRSA issue report on changes in prevalence of parent-reported Autism Spectrum Disorder in school-aged children. *Media Advisory*. Centers for Disease Control and Prevention.
12. Szatmari P., Jones M.B. Genetic

- epidemiology of autism spectrum disorders // *Autism and Pervasive Developmental Disorders* / Volkmar FR. — 2nd. — Cambridge University Press, 2007. — P. 157–178.
13. Abrahams B.S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. / Abrahams B.S., Geschwind D.H. // *Nat Rev Genet* — 2008. — Vol. 9 (5). — P. 341–355.
 14. Arndt T.L. The teratology of autism / Arndt T.L., Stodgell C.J., Rodier P.M. // *Int J Dev Neurosci* — 2005. — Vol. 23 (2–3). — P. 189–99.
 15. Szpir M. Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies. / M. Szpir // *Environ Health Perspect* — 2006. — Vol. 114 (7). — P. A412–A418.
 16. Altevogt B.M. Autism and the environment: challenges and opportunities for research. / Altevogt B.M., Hanson S.L., Leshner A.I. // *Pediatrics* — 2008. — Vol. 121 (6). P. 1225–1229.
 17. Stephan D.A. Unraveling autism. / Stephan D.A. // *Am J Hum Genet* — 2008. — Vol. 82 (1). — P. 7–9.
 18. Cook E.H. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions // Cook E.H., Scherer S.W. // *Nature* — 2008- Vol. 455 (7215). P. 919–923.
 19. Beaudet A.L. Autism: highly heritable but not inherited. / A.L. Beaudet // *Nat Med* — 2007. — Vol. 13 (5). — P. 534–536.
 20. Prenatal stress and risk for autism / Kinney D.K., Munir K.M., Crowley D.J. [et al] // *Neurosci Biobehav Rev* — 2008. — Vol. 32 (8). — P. 1519–1532.
 21. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. / M. Rutter // *Acta Paediatr* — 2005. — Vol. 94 (1). — P. 2–15.
 22. Taylor L.E. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies / Luke E. Taylor, Amy L. Swerdfeger, Guy D. Eslick // *Vaccine* — 2014. — Vol. 32, Iss. 29. — P. 3623–3629
 23. Doja A. Immunizations and autism: a review of the literature. / A. Doja, W. Roberts // *Can J Neurol Sci* — 2006. — Vol. 33 (4). P. 341–346.
 24. Gerber J.S. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. / J.S. Gerber, P.A. Offit // *Clin Infect Dis* — 2009. — Vol. 48 (4). — P. 456–461.
 25. Paul R. Parents ask: am I risking autism if I vaccinate my children? / Paul R. // *J Autism Dev Disord*. — 2009 — Vol. 39(6). — P. 962-963.
 26. Flaherty D.K. The Vaccine-autism Connection: A Public Health Crisis Caused by Unethical Medical Practices and Fraudulent Science. *Ann Pharmacother* — 2011. — Vol. 45 (10). — P. 1302–1304.
 27. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. / Faber S1, Zinn GM, Kern JC 2nd [et al] // *Biomarkers*. — 2009 — Vol. 14(3) — P. 171-180.
 28. Russo A.J. Analysis of Copper and Zinc Plasma Concentration and the Efficacy of Zinc Therapy in Individuals with Asperger's Syndrome, Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified (PDD-NOS) and Autism. / Russo AJ, Devito R. // *Biomark Insights*. — 2011. — Vol. 6. — P. 127-33.
 29. Russo AJ. Increased Copper in Individuals with Autism Normalizes Post Zinc Therapy More Efficiently in Individuals with Concurrent GI Disease / Russo AJ. // *Nutr Metab Insights*. — 2011. — Vol. 4. — P. 49-54.
 30. Plasma copper and zinc concentration in individuals with autism correlate with selected symptom severity. / Russo A.J., Bazin A.P., Bigega R. [et al] // *Nutr Metab Insights*. — 2012. — Vol. 5. — P. 41-47.
 31. Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. / Bjorklund G. // *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. — 2013. — Vol. 73(2). — P. 225-236.
 32. Russo A.J. Decreased plasma myeloperoxidase associated with probiotic therapy in autistic children. / Russo AJ // *Clin Med Insights Pediatr*. — 2015 — Vol. 9. — P. 13-17.
 33. Russo A.J. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. / Russo AJ, Krigsman A, Jepson B. [et al.] // *Clin Exp Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 2. — P. 85-94.
 34. Chromium, cadmium, and lead levels in urine of children with autism and typically developing controls. / Yorbik O., Kurt I., Haeimi A [et al.] // *Biol Trace Elem Res*. — 2010. — Vol. 135(1-3). — P. 10-15.
 35. Albizzati A, More L, Di Candia D, Sacconi M, Lenti C. Normal concentrations of

- heavy metals in autistic spectrum disorders. *Minerva Pediatr.* 2012;64:27–31. [PubMed]
36. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Toxicological status of children with autism vs neurotypical children and the association with autism severity. *Biol Trace Elem Res.* 2013;151:171–180. [PubMed]
 37. Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Loveland KA, Ardjomand-Hessabi M, Chen Z, Bressler J, et al. Seafood consumption and blood mercury concentrations in Jamaican children with and without autism spectrum disorders. *Neurotox Res.* 2013;23:22–38. [PMC free article] [PubMed]
 38. Stamova B, Green PG, Tian Y, Hertz-Picciotto I, Pessah IN, Hansen R, et al. Correlations between gene expression and mercury levels in blood of boys with and without autism. *Neurotox Res.* 2011;19:31–48. [PMC free article] [PubMed]
 39. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism. *Environ Health Perspect.* 2010;118:161–166. [PMC free article] [PubMed]
 40. Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of Arab children with autistic spectrum disorder. *Maedica (Buchar)* 2011;6:247–257. [PMC free article] [PubMed]
 41. Wright B, Pearce H, Allgar V, Miles J, Whitton C, Leon I, et al. A comparison of urinary mercury between children with autism spectrum disorders and control children. *PLoS One.* 2012;7:e29547. [PMC free article] [PubMed]
 42. Bradstreet JJ, Geier DA, Kartzinell JJ, Adams JB, Geier MR. A case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *J Amer Physicians Surg.* 2003;8:76–79.
 43. Soden SE, Lowry JA, Garrison CB, Wasserman GS. 24-hour provoked urine excretion test for heavy metals in children with autism and typically developing controls, a pilot study. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:476–481. [PubMed]
 44. Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas /Palmer R.F., Blanchard S., Stein Z. [et al.] // *Health Place.* – 2006. — Vol. 12. – P. 203–209.
 45. Blanchard K.S. The value of ecologic studies: mercury concentration in ambient air and the risk of autism. / Blanchard K.S., Palmer R.F., Stein Z. // *Rev Environ Health.* – 2011. – Vol. 26 — P. 111–118.
 46. Bartell S.M. Administrative censoring in ecological analyses of autism and a Bayesian solution. / Bartell S.M., Lewandowski T.A.// *J Environ Public Health.* – 2011 -2011:202783. doi: 10.1155/2011/202783. Epub 2011 May 8.
 47. Palmer R.F. Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence. /Palmer R.F., Blanchard S., Wood R. // *Health Place.* – 2009. — Vol. 15. – P.18–24.
 48. Analysis of autism prevalence and neurotoxins using combinatorial fusion and association rule mining. /Schweikert C., Li Y., Dayya D. [et al.] // *Ninth IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering.* 2009. pp. 400–404.
 49. Rury J. Links between environmental mercury, special education, and autism in Louisiana /Rury J. // 2008 thesis, Louisiana State University: Baton Rouge, LA, USA, 2006
 50. DeSoto M.C., Hitlan R.T. Fish consumption advisories and the surprising relationship to prevalence rate of developmental disability as reported by public schools. / DeSoto M.C., Hitlan R.T. // *J Environ Prot.* – 2012. — Vol.3. – P.1579–1589
 51. Rossignol D.A. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. / Rossignol D.A., Genuis S.J., Frye R.E. // *Transl Psychiatry.* — 2014 — Feb 11; 4:e360. doi: 10.1038/tp.2014.4.
 52. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. /Hallmayer J, Cleveland S, Torres A [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2011. — Vol. 68. — P. 1095–1102
 53. Grandjean P. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. / Grandjean P., Landrigan P.J.// *Lancet.* – 2006. — Vol. 368. – P. 2167–2178.
 54. Grandjean P. Development neurotoxicity:

- implications of methylmercury research. /Grandjean P., Perez M. //Int J Environ Health. – 2008. — Vol. 2. – P. 417–428.
55. Mechanisms underlying Children's susceptibility to environmental toxicants. / Faustman E.M., Silbernagel S.M., Fenske RA. [et al.] // Environ Health Perspect. – 2000. — Vol. 108. – P.13–21.
56. Identifying environmental contributions to autism: provocative clues and false leads. / Lawler CP, Croen LA, Grether JK. [et al.] // J.Ment Retard Dev Disabil Res Rev. – 2004. — Vol. 10. — P.292–302.
57. Autism and environmental genomics. / Herbert M.R., Russo J.P., Yang S. [et al.] // Neurotoxicology. – 2006. — Vol. 27. — P.671–684.
58. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: Справ. изд. / А.Л.Брандман, Г.А.-Гудзовский, Л.С.Дубейковская и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия, 1988. 512 с.
59. P.Hoet, Robert Lauwerys ИПС “Кодекс” “Металлы и металлоорганические соединения” — <http://base.safework.ru/iloenc?print&nd=857400276&spack=000LogLength%3D0%26LogNumDoc%3D857000499%26listid%3D010000000200%26listpos%3D0%26lsz%3D1%26nd%3D857000499%26nh%3D2%26>
60. Основные показатели физиологической нормы у человека: руководство для токсикологов / под ред. И.М.Трахтенберга. – Киев, ИД «Авиценна», 2001. 372 с.
61. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. –М.: Медицина, 2000. – 544 с. ISBN 5-225-04579-0.

Резюме

ТОКСИЧНІ І ЕСЕНЦІАЛЬНІ МІКРОЕЛЕМЕНТИ В БІОСУБСТРАТАХ ДІТЕЙ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ДАНІ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пихтєєва О.Г., Большой Д.В.

Останні десятиліття ознаменовані підвищенням актуальності проблеми захворювання на аутизм, що супроводжується сплеском інтересу до позначе-

ної тематики з боку лікарів і дослідників.

Численні наукові дослідження в цьому напрямку вимагають осмислення та систематизації. Цей огляд, не претендуючи на повноту, показує нові погляди на природу захворювання і досягнення в боротьбі з ним.

У роботі наводяться дані про мікроелементний статус хворих аутизмом (а саме рівні Hg, Zn, Cu, Cd, Pb, Mn, Cr, Fe в крові, плазмі, сечі та волоссі), отримані авторами статті.

Ключові слова: захворювання аутистичного спектру, мікроелементи в крові, сечі, волоссі, плазмі.

Summary

TOXIC AND ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN BIOSUBSTRATES CHILDREN AT THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER: REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCH DATA

Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V.

Recent decades have seen an increase in the relevance of the problem of autism, which is accompanied by a surge of interest in the indicated category by doctors and researchers.

Numerous scientific studies in this area require reflection and systematization. This review does not claim to be complete, showing new perspectives on the nature of disease and advances in the fight against it.

The paper shows the microelement status autism (namely levels Hg, Zn, Cu, Cd, Pb, Mn, Cr, Fe in the blood plasma, urine and hair), obtained by the authors of the article.

Key words: autistic spectrum disease, trace elements in blood, urine, hair, plasma.

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 614.7:669.018.674:504

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ГІГІЄНИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Головкова Т.А.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Хімічна агресія техногенного забруднення середовища існування людини, на думку фахівців, є провідним фактором ризику для популяційного здоров'я населення. Екологічна ситуація в промислових районах, характеризується негативним впливом на мешканців розповсюджених токсикантів — важких металів. У зв'язку з цим, у роботі проаналізовані дані комплексних досліджень, присвячених гігієнічній діагностиці навколишнього середовища. З метою оцінки впливу свинцю і кадмію техногенного походження на організм чутливих верств населення проведено: аналіз вмісту цих металів в об'єктах довкілля; біомоніторинг в крові та сечі вагітних жінок — жительок промислового міста Дніпропетровська; визначення величини їх сумарного добового надходження; розрахування коефіцієнтів конверсії для характеристики можливих взаємозв'язків зовнішніх і внутрішніх експозицій ксенобіотиків.

Ключові слова: важкі метали, свинець, кадмій, порогові концентрації, відносні коефіцієнти.

Вступ

Невпинний процес погіршення природного довкілля негативно впливає на стан здоров'я і якість життя українців та генерує загрози національній безпеці в екологічній сфері. Тому особливого значення набуває питання гігієнічної діагностики навколишнього середовища, що є необхідною умовою для своєчасного виявлення та відстеження проблем негативного впливу факторів довкілля на організм людини, визначення шляхів їх запобігання та подолання [1, 6]. Проте аналіз та оцінка ситуації за отриманими даними спостережень з метою виявлення негативних тенденцій, визначення та оцінки рівня їх небезпеки з подальшим виробленням науково обґрунтованих пропозицій щодо їх подолання, потребує здійснення наукових досліджень з використанням сучасних методів кількісного та якісного аналізу [4, 7]. Серед таких методів слід відмітити значущість індикативного аналізу, що передбачає використання гранично-припустимих (порогових) значень інди-

каторів, вихід за межі яких свідчить про виникнення ризику в досліджуваній сфері.

Одним з основних та перспективних напрямків профілактичної медицини є удосконалення гігієнічної діагностики в умовах зростаючого техногенного забруднення довкілля промисловими токсикантами, серед яких пріоритетну позицію займають важкі метали (ВМ). В дійсний час ВМ увійшли до переліку найбільш розповсюджених забруднювачів навколишнього середовища, які формують комплексне «металеве» навантаження організму та погіршують здоров'я населення і в перш за все найчутливіших його верств – вагітних жінок, у зв'язку з їх несприятливою тропністю до репродуктивної системи людини [2, 5, 8]. Сучасний стан цієї проблеми вимагає необхідності подальших наукових розробок щодо вивчення взаємовідносин «організм – важкі метали навколишнього середовища» для виявлення і прогнозування змін у стані здоров'я населення техногенно забруднених територій та визначення донозологічних показників, критеріїв небезпечності

впливу ВМ, інформативних біосубстратів, регламентуючих величин вмісту цих ксенобіотиків в індикаторних середовищах людини [9, 10]. Це дасть підставу для обґрунтування та впровадження відповідних заходів профілактики для збереження та зміцнення здоров'я населення.

Досвід наукових робіт вказує, що, незважаючи на те, що зовнішні експозиції ВМ не перевищують відповідних нормативних значень, їх систематичне надходження формує досить суттєве внутрішнє забруднення організму людини і викликає екологічно-обумовлені зміни в організмі людини – від фізіологічних порушень до захворювання. Серед розмаїття значущості металів особливе місце займає вплив свинцю та кадмію на генеративну функцію людини, яка дуже складна, пов'язана з іншими системами та є однією з найбільш чутливих в організмі [2, 8, 9]. Негативна дія цих металів на критичні групи населення проявляється у зв'язку не тільки з підвищенням інтенсивності фактору, а й із зниженням адаптаційних резервів, що має місце, наприклад, у період вагітності, яка змінює реактивність організму і може слугувати пусковим механізмом ушкоджуючого впливу ксенобіотичних металів [7].

У зв'язку з цим, нашу увагу привернув коефіцієнт конверсії (відносні коефіцієнти), як регламентуючий критерій. Подібний коефіцієнт – фактор конверсії [3] був запропонований експертами ФАО/ВООЗ з харчових добавок, і дозволяє розрахувати концентрацію свинцю у крові за даними фактичного його вмісту у харчовому раціоні. Тому, нами проведено визначення величини сумарно добового надходження (СДН) свинцю і кадмію та їх концентрацій у крові і сечі вагітних жінок – мешканок промислового міста Дніпропетровська з метою розрахунку «відносних коефіцієнтів» для характеристики вірогідних взаємозв'язків зовнішньої та внутрішньої експозиції.

Методи досліджень

Для проведення досліджень обрані два промислових райони м.Дніпропет-

ровська. Контрольним районом було обрано місто Новомосковськ Дніпропетровської області. Програма досліджень передбачала оцінку вмісту Pb, Cd, Fe, Zn, Mn, Cu, Cr, в життєзабезпечуючих об'єктах довкілля та крові і сечі вагітних жінок. Виконаний моніторинг свинцю і кадмію у атмосферному повітрі, питній воді і продуктах харчування дозволив визначити СДН цих металів для жительок районів, що досліджуються. Для біомоніторингу відібрали 89 практично здорових жінок віком 20-25 років, без професійних шкідливостей, при відсутності соматичних, спадкових хвороб і шкідливих звичок, з фізіологічно нормальним перебігом вагітності другого триместру. Жінок розподілили на три групи за районом мешкання.

Результати досліджень

Отримані нами результати свідчать, що ВМ постійно визначаються в атмосферному повітрі, воді, харчових продуктах порівняльних міст у концентраціях, середні значення яких здебільш не перевищують гранично допустимих концентрацій (ГДК). СДН свинцю для мешканок м.Дніпропетровська в середньому становить 0,14мг/доб., що нижче допустимого – 0,24 мг/доб. [9], але за максимальним значенням йому майже відповідає – 0,26 мг/доб. Ці дані збігаються з результатами аналогічних досліджень у промислових містах Росії – 0,079-0,165 мг/доб. [7], але вищі, ніж для населення м.Києва та Західної України – 0,09-0,1 мг/доб. [2, 8]. Що стосується кадмію, то його добове надходження складає 28 мкг/доб., що відповідає даним західних областей України – 30 мкг/доб. і даним Донецького регіону – 0,3-95 мкг/доб., але за максимальними величинами – 0,207 мг/доб. – перевищує допустиме значення у 3 рази. Організм мешканок міста порівняння в середньому отримує за добу свинцю на 30 % (0,098мг) менше, ніж у дослідних районах м.Дніпропетровська. СДН кадмію (0,0278 мг/доб.) збігається з даними для промислового міста, однак за максимальним значенням у 4 рази менше, ніж у м.Дніпропетровську.

Результати проведення біомоніторин-

гу та їх аналіз свідчать, що в індикаторних біосубстратах вагітних жінок промислових районів відзначаються перевищення концентрацій металів-токсикантів відносно відповідних нормативів: свинцю у крові у 6,7-24 %, а у сечі – у 40-44,8 %, кадмію в сечі – у 36-50 % обстежених жінок. При цьому середні значення свинцю у крові мешканок промислових районів становили $0,27 \pm 0,017$ та $0,35 \pm 0,027$ мкг/мл, що збігається з аналогічними даними техногенно забруднених територій [7, 9]. Насторожуючі результати отримані при аналізі даних біомоніторингу у жінок, які не мали перевищення нормативних значень вмісту металів-токсикантів в біосубстратах: у 68 % обстежених промислового міста визначено металоносійство свинцю у крові, а у 55 % – металоносійство кадмію. Для пошуку кількісного зв'язку зовнішніх і внутрішніх експозицій металів застосовано кореляційний і регресійний аналіз. Результати проведення цих статистичних опрацювань визначили “пороги” вмісту абіотичних металів у повітрі і воді, при яких їх концентрації у крові вагітних жінок можуть виходити за межі нормативів. Так, порогові концентрації для повітря визначені на рівні: $0,012$ мкг/м³ свинцю, $0,007$ мкг/м³ кадмію, $0,01$ мкг/м³ хрому і $0,05$ мкг/м³ марганцю, а для питної води порогові величини для свинцю і хрому становлять відповідно $0,006$ і $0,015$ мг/дм³. Викликає занепокоєння той факт, що встановлені значення у 1,6-150 разів менше відповідних гранично допустимих концентрацій металів. Отримані фактичні дані співпадають з результатами досліджень інших авторів про значне перевищення нормативів промислових хімічних речовин у вітчизняній практиці у порівнянні з зарубіжними аналогами [6, 7], що ставить питання про надійність ГДК ВМ в об'єктах довкілля і потребує уваги спеціалістів.

Математично-статистичний аналіз також дозволив розрахувати «відносні коефіцієнти» (коефіцієнти конверсії), використання яких дає можливість орієнтовно визначити концентрації свинцю, кадмію, міді і цинку у крові і сечі населення за результатами їх сумарного добового

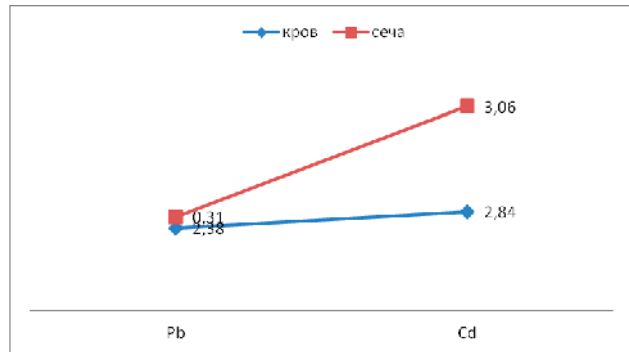


Рис. Відносні коефіцієнти вмісту металів в крові та сечі людини в залежності від сумарного добового надходження (ум.од.)

надходження. Величини цих коефіцієнтів представлені на рисунку. Отримані “порогові концентрації” та “відносні коефіцієнти” дозволять у подальшому за даними зовнішніх експозицій металів розрахунковим методом визначати та давати гігієнічну оцінку їх вмісту в організмі мешканців техногенно забруднених територій. У свою чергу, величини показників внутрішнього забруднення організму металами, як біомаркерів дії, у сукупності з біомаркерами ефекту служать критеріями для характеристики впливу ВМ на стан здоров'я населення.

Висновки та перспективи подальших досліджень в даному напрямку

Визначення вмісту ВМ в об'єктах довкілля та їх гігієнічна оцінка свідчить про те, що в умовах Дніпропетровської області має місце систематичне комплексне їх надходження в організм людини з повітрям, водою, харчовими продуктами. Незважаючи на допустимі середні величини сумарного добового надходження свинцю і кадмію, в організмі мешканок промислових районів визначено значний їх вміст. Поглиблений математично-статистичний аналіз даних досліджень дозволив розрахувати коефіцієнти конверсії для орієнтовного визначення концентрацій свинцю і кадмію у крові і сечі людини за результатами їх СДН. У свою чергу, величини показників внутрішнього забруднення організму металами, як біомаркерів дії, служать критеріями для прогнозування їх впливу стан здоров'я населення з метою розробки та своєчасного впровад-

ження профілактичних заходів.

Розраховані порогові концентрації ВМ для атмосферного повітря та питної води актуалізує питання гармонізації вітчизняних стандартів та законів з діючими міжнародними нормативами і є пріоритетним напрямком економічного розвитку України, що визначає її інтеграцію у європейську та світову спільноту. На початку XXI століття відбувається перегляд уявлень щодо пріоритету медико-біологічних показників донологічної шкідливої дії ксенобіотиків, комплексного і комбінованого їх впливу, вивчення кумулятивних властивостей як один з універсальних критеріїв оцінки токсичності. Ці зміни ґрунтуються на результатах багатопланових гігієнічних досліджень та негативній тенденції у стані здоров'я нації. Хоча біологічні й фізіологічні особливості сучасної людини майже не змінилися, проте наші знання про людський організм стрімко розвиваються. Сьогодні при вирішенні гігієнічних завдань, пов'язаних з обґрунтуванням принципів системи єдиного нормування, необхідно враховувати досягнення інших наук, а саме: фізіології, біохімії, анатомії, фармакології і токсикології. Продовження наукових досліджень в даному аспекті гігієнічної проблеми дозволить не тільки поліпшити стан здоров'я нації, але і підвищити якість життя, працездатність населення і демографічну ситуацію в Україні.

Література

1. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2011 році. – К. : Міністерство екології та природних ресурсів України, LAT & K. – 2012. – 258 с.
2. Основные показатели физиологической нормы у человека: Руководство для токсикологов / И.М. Трахтенберг, В.А.Тычин, Р.Е.Сова и др.; Под ред. И.М.Трахтенберга. – К.: «Авиценна», 2001. – 372с.
3. Оценка некоторых пищевых добавок и контаминантов // 41 доклад Объединенного комитета Экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам. Сер. Техн. докл. ВОЗ: 837. – Женева: ВОЗ, 1994. – С.50-55.
4. Проданчук М.Г., Сененко Л.Г., Кравчук О.П. Сучасні проблеми безпечності текстильних

матеріалів та одягу в рамках гармонізації з вимогами стандартів країн європейського співтовариства. — Современные проблемы токсикологии. – 2004. — №04. – С.5-11.

5. Профілактика розвитку професійно- та екологічно обумовлених інтоксикацій важкими металами / Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М., Короленко Т.К., Краснокутська Л.М., Козлов К.П., Апихтіна О.Л.// «Гігієнічна наука та практика: сучасні реалії»: Матеріали XV з'їзду гігієністів України. – Львів: Друкарня ЛНМУ імені Данила Галицького, 2012.- С.122-123.
6. Рахманин Ю.А., Русаков Н.В. Приоритетные направления критерии оценки загрязнения окружающей среды//Гигиена и санитария. – 2003.– №6.– С.14-16.
7. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию: Учеб. пособие. – М.: МНЭПУ, 2001. – 264с.
8. Свинець в умовах промислових міст: зовнішня експозиція, біомоніторинг, маркери дії та ефекту, профілактика / І.М.Трахтенберг, Е.М.Білицька, В.Ф.Демченко, Т.А.Головкова, О.В.Антонова// Довкілля та здоров'я. – 2002. – №3(22). – С.10-12.
9. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин/ А.М.Сердюк, Э.Н.Белицкая, Н.М.Паранько, Г.Г.Шматов. – Днепропетровск.: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148с.
10. Тяжелые металлы – извечная проблема токсикологии / Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М. // Здоровье и окружающая среда. – 2002. – Т. 1. – С.116-121.

References

1. “National Report on the State of the Environment in Ukraine in 2011”. 2012, Ministry of Ecology and Natural Resources of Ukraine. – p.258. (in Ukrainian).
2. Trachtenberg I.M., Tychin V.A., Sova R.E et al. 2001, “Key indicators of the physiological norm in humans: A Guide for Toxicologists”. Kiev: Avicenna, p.372. (in Russian)
3. “Evaluation of certain food additives and contaminants. 41 report of the Joint FAO” 1994, WHO Expert Committee on Food Additives. Ser. Tech. rep. WHO: 837, Geneva: WHO, pp.50-55.
4. Prodanchuk M.G., Senenko L.G. Kravchuk A.P. 2004, “Modern problems of safety of textiles and clothing under the harmonization

- of standards requirements of the European Community”, *Modern Problems of toxicology*, No.04, pp.5-11.
5. Trachtenberg I.M., Dmytrukh N.M., Korolenko T.K. et al. 2012, “Prevention of vocational and environmental caused heavy metals intoxications”, *Hygienic science and Practice: Contemporary realities: Proceedings of XV Congress of hygienists Ukraine*, Lviv: Typography LNMU Danylo Galician, pp.122-123.
 6. Rahmanin Y.A., Rusakov N.V. 2003, “Priority directions of environmental pollution assessment criteria’s of assessing”, *Hygiene and sanitation*, No.6, pp.14-16.
 7. Revich B.A. 2001, “Pollution of the environment and human health. Introduction to Environmental Epidemiology: Proc. Allowance”, Moscow: MNEPU, p.264.
 8. Trahtenberh. I.M., Biletska E.M., Demchenko V.F. et al. 2002, “Lead in industrial cities: external exposure, biomonitoring, markers of action and effect, prevention”, *Environment and Health*, Vol.22, No.3, pp.10-12.
 9. Serdyuk A.M., Belitskaya E.N., Paranko N.M., Shmatkov G.G. 2004, “Heavy metals of the environment and their effect on the reproductive function of women”, Dnepropetrovsk: ART PRESS, p.148.
 10. Bolshoy D.V., Pykhiteeva E.G., Safran L.M. 2002, “Heavy metals – the eternal problem of toxicology”, *Health and Environment*, Vol.1, pp.116-121.

Резюме

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Головкова Т.А.

Химическая агрессия техногенного загрязнения среды обитания человека, по мнению специалистов, является ведущим фактором риска для популяционного здоровья населения. Экологическая ситуация в промышленных районах, характеризуется негативным влиянием на жителей распространенных токсикантов – тяжелых металлов. В связи с этим, в работе проанализированы данные комплексных исследований, посвященных гигиенической диагностики окружающей среды. С целью оценки влияния свинца и кадмия техногенного происхождения на организм

чувствительных групп населения проведен: анализ содержания этих металлов в объектах внешней среды; биомониторинг в крови и моче беременных женщин – жительниц промышленного города Днепропетровска; определение величины их суммарного суточного поступления; расчет коэффициентов конверсии для характеристики возможных взаимосвязей внешних и внутренних экспозиций ксенобиотиков.

Ключевые слова: *тяжелые металлы, свинец, кадмий, пороговые концентрации, относительные коэффициенты.*

Summary

SOME ASPECTS OF HYGIENIC DIAGNOSTICS OF THE ENVIRONMENT

Golovkova T.A.

Chemical aggression of technogenic contamination of the environment, according to experts, is a leading risk-factor for population health. The ecological situation in industrial regions characterized by a negative influence of widespread toxicants — heavy metals on the inhabitants. Therefore in this article analysis of the data of complex researches, devoted to sanitary diagnostic of environment, is done. In order to assess the influence of technogenic origin lead and cadmium on the organism susceptible populations carried out: analysis of the content of these metals in the environmental objects; biomonitoring in blood and urine of pregnant women — residents of the industrial city of Dnipropetrovsk; determination of the value of their total daily intake; calculation of conversion coefficients for characterizing the possible relationship between external and internal exposures xenobiotics.

Keywords: *heavy metals, lead, cadmium, threshold concentrations, relative coefficients.*

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 595.1: 574.2: 656.22: 656.025 (477.74)

ПАРАЗИТОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ПАСАЖИРСЬКИХ ПЕРЕВЕЗЕНЬ НА ОДЕСЬКІЙ ЗАЛІЗНИЦІ

¹Кириленко Н. А., ²Кузнєцов О. В., ²Гамарц Т. К., ²Фролова Н. Д

¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова;

²Санепідемстанція Одеської залізниці

Метою роботи було вивчення ступеня поширення геогельмінтів і оцінка санітарно-гігієнічного контролю об'єктів пасажирських перевезень. Результати паразитологічних досліджень змивів, стічної води і баласту залізничних колій свідчать про значне забруднення довкілля збудниками паразитарних захворювань і склали в середньому за 3 роки 1,5%; 4,2%; 5,6% відповідно. Виявлення яєць гельмінтів є найбільш прямим показником забруднення навколишнього середовища фекаліями, ніж індекс БГКП, тому, що саме яйця є найбільш стійкими до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища і найбільш довго зберігають життєздатність.

Ключові слова: яйця геогельмінтів, змиви, стічна вода, баласт шляхів.

Вступ

У структурі інфекційних захворювань значний відсоток припадає на паразитарні захворювання. Серед останніх особливе місце займає ентеробіоз, аскаридоз, токсокароз [1].

Паразитарні хвороби є причиною затримки психічного та фізичного розвитку дітей, спаду працездатності дорослого населення. Визиваючи алергізацію ураженого організму людини, дані хвороби знижують опір до інфекційних та соматичних захворювань, зменшуючи тим самим ефективність вакцинопрофілактики [2].

В теперішній час санітарно-епідеміологічна ситуація у відношенні паразитарних захворювань в масштабах нашої країни залишається дуже напруженою. Це пояснюється декількома причинами: по-перше, до більшості гельмінтів населення має всезагальну сприйнятливність, по-друге, низька діагностична цінність існуючих методів дослідження і, по-третє, застосування неправильних підходів до терапії глистяної інвазії [3, 4].

Мета роботи – вивчення ступеню розповсюдження геогельмінтів та оцінка санітарно-гігієнічного контролю

об'єктів пасажирських перевезень на Одеській залізниці.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проводились в Централізованій лабораторії санітарної епідеміологічної служби на Одеській залізниці протягом 2006- 2008 р.р. Для проведення моніторингу були визначені об'єкти: вокзал, вагони пасажирських потягів далекого слідування, електропотяги приміського сполучення, вагони – ресторани, залізничні колії. Досліджуваний матеріал: змиви з об'єктів довкілля, вода, баласт залізничних колій.

Для вивчення ступеню забруднення яйцями гельмінтів і шляхів передачі, змиви відбирали до та після проведення дезінфекційних робіт [5]:

- на вокзалі - з крісел та диванів в залах очікування, дверей і ручок дверей в туалетах, стін (на висоті 1,5 - 2 м), поручнів білетних кас;
- у вагонах (в день прибуття та в день відправлення, після профілактичних заходів в депо) - з матраців, подушок, столів, ручок кранів, поручнів біля вікон, дверей туалетів та купе, полиць та сидінь;
- у вагонах-ресторанах - з посуду,

скатертин, рук обслуговуючого персоналу.

Для обробки поверхонь застосовували 2,3 % дезінфект.

З метою виявлення яєць гельмінтів у воді дослідженню щорічно підлягало 25 проб питної та 288 проб стічної води, об'ємом 50 дм³ кожна [6].

Проби баласту залізничних колій відбирали на платформах Одеса-Мала, Житомирська, Слобідська та станції Раухівка. Баласт відбирали на зупинках у кількості 3 проб на відстані 50 м. Пробу формували з баласту, відбраного на відстані 25-30 см. від зовнішнього та внутрішнього боку рельс. В кожній точці відбирали 50-60 г. баласту (2 столові ложки) поверхневого шару загальною вагою 400-500 г.

Результати та їх обговорення

Всього за 2006-2008 роки проведено 4400 санітарно-гельмінтологічних досліджень (табл. 1). Питома вага досліджень змивів складала 85,5 %, води стічної – 6,5 %, води питної – 1,7 %, баласту залізничних колій – 6,3 %.

Результати санітарно - паразитологічних досліджень змивів, стічної води, баласту залізничних колій свідчать про

значну забрудненість довокілья збудниками паразитарних хвороб і склали в середньому за три роки по залізниці 1,5 %; 4,2 %; 5,6 %, відповідно.

За 2006-2008 роки було досліджено 3764 змиви з об'єктів довокілья. Питома вага позитивних результатів становила: у 2006 році - 2,1 %; у 2007 році - 1,4 %; у 2008 році - 0,9 % (табл. 2).

У приміщеннях вокзалу та у вагонах пасажирських потягів (поручні коридору, постільна білизна) в період збільшення пасажиропотоку, а саме влітку, були виявлені яйця *Enterobius vermicularis* (гострик дитячий). Враховуючи міграцію населення та безпосереднє спілкування пасажирів, останні можуть сприяти розповсюдженню інфекції контактнo-побутовим шляхом [7]. Після дезінфекційних робіт (контроль) питома вага позитивних результатів в цілому зменшувалась, незважаючи на збільшення кількості досліджень (табл. 2).

Паралельно з відбором проб змивів на яйця гельмінтів відбирали проби з метою виявлення бактерій групи кишкових паличок (далі БГКП). Виявляємість БГКП у вагонах потягів спостерігалась від 17

Таблиця 1

Розповсюдженість яєць гельмінтів у зовнішньому середовищі на Одеській залізниці

Найменування об'єктів	Роки									Всього		
	2006			2007			2008					
	Загальна кількість досліджень	з позитивним результатом		Загальна кількість досліджень	з позитивним результатом		Загальна кількість досліджень	з позитивним результатом		Загальна кількість досліджень	з позитивним результатом	
абс.		%	абс.		%	абс.		%	абс.		%	
Змиви	770	16	2,1	995	14	1,4	1999	18	0,9	3764	48	4,4
Баласт колій	100	4	4,0	92	4	4,3	81	7	8,6	273	15	16,9
Вода стічна	96	5	5,2	96	3	3,1	96	4	4,2	288	12	12,5
Вода питна	25	0	0,0	25	0	0,0	25	0	0,0	75	0	0
Всього	991	25	11,3	1208	21	8,8	2201	29	13,7	4400	75	33,8

% у 2006 році до 15,6 % у 2008 році. У приміщенні вокзалу БГКП виявили у 5 % випадків від загальної кількості проведених досліджень. У повторних змивах БГКП не виявляли, а яйця гельмінтів у деяких поодиноких випадках знаходили і після дії дезінфікантів. Ймовірно, це свідчить про стійкість останніх та більш вагому значимість при оцінці

Таблиця 2

Розповсюдженість яєць гельмінтів у рухомому складі та на вокзалі

Найменування об'єктів	Роки														
	2006				2007				2008						
	Загальна кількість досліджень	до обробки		після обробки		Загальна кількість досліджень	до обробки		після обробки		Загальна кількість досліджень	до обробки		після обробки	
		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
Приміщення вокзалу	120	2	1,7	0	0	200	3	1,5	1	0,5	200	2	1,0	0	0
Пасажирські вагони	290	3	1,0	0	0	375	2	0,5	1	0,3	1314	9	0,7	2	0,2
Вагони-ресторани	60	0	0,0	0	0,0	60	0	0,0	0	0,0	105	2	1,9	0	0,0
Вагони приміських потягів	300	11	3,6	4	1,3	360	9	2,5	2	0,6	380	7	1,8	1	0,3
Всього досліджень	770	16	6,3	4	1,3	995	14	4,5	4	1,4	1999	20	5,4	3	0,5

санітарно-гігієнічного стану об'єктів довкілля.

У 2008 році у пробах змивів з об'єктів довкілля вагонів - ресторанів виявлено *Enterobius vermicularis*. Найбільша забрудненість збудниками гельмінтозів виявлена у вагонах приміських потягів (3,6 % - 2006 рік, 2,5 % - 2007 рік, 1,8 % - 2008 рік) (табл. 2), в яких окрім яєць гостриків виявлені яйця аскариди людської (*Ascaris lumbricoides*). Останні були виявлені в змивах з полиць для сидіння в літньо-осінню пору: в період збільшення пасажиропотоку та перевезення у вагонах харчо-

вих продуктів (садовина, городина) і сировини.

Дослідження баласту залізничних колій на платформах Одеса-Мала, Житомирська, Слобідська та станції Раухівка показали, що у 2008 році спостерігалось зростання забруднення залізничних колій яйцями гельмінтів порівняно з попередніми роками (табл. 3).

Так, на залізничних коліях платформи Житомирська та станції Раухівка окрім яєць *Toxocaris canis* (аскариди собачої) виявлено ще й яйця *Ascaris lumbricoides*. Ймовірно, це пов'язано, з одного боку – з віддаленням вищезгаданих станцій від санітарної зони міста, а з другого - значним забрудненням залізничних колій випорожненнями собак та людей.

Таблиця 3

Дослідження баласту залізничних колій на яйця гельмінтів

Найменування платформ	Роки								
	2006			2007			2008		
	Загальна кількість досліджень	з позитивним результатом		Загальна кількість досліджень	з позитивним результатом		Загальна кількість досліджень	з позитивним результатом	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Одеса-Мала	25	0	0	25	0	0	25	0	0
Житомирська	35	2	5,7	35	2	5,7	25	2	8
Слобідська	25	1	4,0	25	1	4,0	25	2	8
Раухівка	15	1	6,7	7	1	14,3	23	3	13
Всього досліджень	100	4	16,4	92	4	24	98	7	29

них станцій від санітарної зони міста, а з другого - значним забрудненням залізничних колій випорожненнями собак та людей.

Загальновідомо, що якість води централізованого господарсько-питного водопостачання, в тому числі і на Одеській залізниці, за паразитологіч-

ними показниками (цисти лямблій, криптоспоридій, яйця гельмінтів та ін.) повинна відповідати санітарним нормам. За даними МОЗ України у 2006-2008 роках за результатами гельмінтологічного дослідження питної води у вищезгаданій системі водопостачання, яйця гельмінтів не виявлено жодним з санепідемзакладів України [8]. У досліджених нами пробах питної води зберігається та ж тенденція.

За 2006-2008 роки було досліджено 288 проб стічної води. Найбільша виявляємість яєць гельмінтів (гостриків та аскарид) у стічній воді з колектору вокзалу Одеса – Головна була в 2006 році – 5,2 % (в 2007 році – 3,1 %; в 2008 році – 4,2 %). В Україні цей показник в середньому складав 2,9 % [8], а в Одеській обл. 5,1 % [9]. За вказані роки частота виявлення яєць аскарид, порівняно з яйцями гостриків, зростала. Найбільше зростання відмічалось влітку та на початку осені. А в 2006-2007 роках, в ці ж сезони, даний показник за зростанням в 2 рази перевищив частоту виявлення яєць гостриків.

Наявність яєць гельмінтів у змивах, пробах баласту залізничних колій та води являється більш інформативним показником забруднення навколишнього середовища, ніж індекс БГКП.

Висновки

Таким чином, паразитологічний моніторинг пасажирських перевезень надає змогу своєчасно виявити рівень забруднення навколишнього середовища і територій, які прилягають до залізної дороги, в тому числі і всіх елементів інфраструктури пасажирських перевезень. Контроль за дотриманням режимних вимог на залізничному транспорті допомагає раціонально направляти зусилля на ліквідацію причин і шляхів розповсюдження основних гельмінтозів людини.

Література

1. *Виноградов-Волжинский Д. В.* Инфекционные и паразитарные болезни.- М.: Медицина, 1977 - 302 с.

2. *Бронштейн А. М., Малышев Н. А.* Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и цестозы (эхинококкозы) // *Российский медицинский журнал.*- 2004.- Т.12.- № 4.- С. 216-219.
3. *Лукшина Г. Р.* Паразитарные болезни человека. - Харьков: Ранок, 2005. - 180 с.
4. *Anderson R. M., May R. M.* Infectious Diseases of Humans. - Oxford: Oxford University Press, 1991. - 216 p.
5. *Василькова З. Г.* Методы гельминтологических исследований. - М.: Медицина, 1955. - 255 с.
6. *Методичні вказівки щодо санітарно - паразитологічного дослідження води питної.* - К.: МОЗ України, 2002. - 10 с.
7. *Методические указания относительно гельминтологического обследования профессиональных контингентов и объектов внешней среды на железнодорожном транспорте.* - К.: Центральная СЭС МОЗ Украины, 1987. - 22 с.
8. *Остапенко В. Т., Філоненко Т. П., Шевера С. С.* Результаты дослідження об'єктів довкілля на наявність збудників паразитарних хвороб та заходи профілактики паразитозів // *Матеріали читань, присвячених дню народження Ф. Фальцфейна.* - Херсон, 2008. - С. 78-79.
9. *Тимченко А. Д., Засипка Л. Г., Бешко Н. Г.* Екологічні особливості збудників протозойних та гельмінтних захворювань населення західного Причорномор'я // *Матеріали читань, присвячених дню народження Ф. Фальцфейна.* - Херсон, 2008. - С. 108-109.

References

1. *Vinogradov Volzhysky D. V.* Infectious and parasitic diseases. - Moscow: Medicine, 1977 - 302 p. (Rus.).
2. *Bronshtein A. M., Malyshev N. A.* Helminthoses; of the digestive apparatus: capillariasis, hepatic distomiasis and hydatid disease of liver // *Russian medical journal.*- 2004.- Vol 12.- № 4.- P. 216-219 (Rus.).
3. *Lukhshina G. R.* Human parasitic diseases. - Kharkov, Ranok, 2005. - 180 p. (Rus.)
4. *Anderson R. M., May R. M.* Infectious Diseases of Humans. - Oxford: Oxford University Press, 1991. - 216 p.
5. *Vasilkova Z. G.* Methods of helminthological researches. - Moscow:

- Medicine, 1955. - 255 p. (Rus.).
6. Methodical guides as to sanitary-and-parasitological researches of drinking water. - Kiev: Ministry of Health Care of Ukraine, 2002. - 10 p. (Ukr.).
 7. Methodical guides as to helminthological investigation of occupational groups and objects of environment on the railway transport. - Kiev: Central SES of Ministry of health care of Ukraine, 1987. - 22 p. (Rus.).
 8. Ostapenko V. T., Filonenko T. P., Shevera S. S. Results of the investigation of environmental objects for the presence of pathogens of parasitic diseases and measures of parasites prophylaxis // Materials of the conference devoted to the 115th anniversary of F. Faltsfein. - Kherson, 2008. - P. 78-79 (Ukr.).
 9. Tymchenko A. D., Zasyпка L. G., Beshko N. G. Ecological peculiarities of the protozoal and helminthic disease in the population of the west Black Sea Area / / Materials of the conference devoted to the 115th anniversary of F. Faltsfein. - Kherson, 2008. - P. 108-109 (Ukr.).

Резюме

ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПАСАЖИРСКИХ ПЕРЕВОЗОК НА ОДЕССКОЙ ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГЕ

Кириленко Н. А., Кузнецов А. В., Гамарц Т. К., Фролова Н. Д.

Целью работы явилось изучение степени распространения геогельминтов и оценка санитарно-гигиенического контроля объектов пассажирских перевозок. Результаты паразитологических исследований смывов, сточной воды и балласта железнодорожных путей гласят о значительном загрязнении окружающей среды возбудителями паразитарных заболеваний и составили в среднем за 3 года 1,5 %; 4,2 %; 5,6 % соответственно. Выявление яиц гельминтов является наиболее прямым показателем загрязнения окружающей

среды фекалиями, нежели индекс БГКП, потому, что именно яйца являются наиболее стойкими к влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды и наиболее длительно сохраняют жизнеспособность.

Ключевые слова: яйца геогельминтов, смывы, сточная вода, балласт путей.

Summary

PARASITOLOGICAL MONITORING OF PASSENGERS TRANSPORTATION IN ODESSA RAILWAY

Kirilenko N.A., Kuznetsov A.V., Gamarts T.K., Frolova N. D.

The aim of the investigation was to detect soil-transmitted helminthes which are spread contaminantly, on the objects of passenger's transportation. The results of sanitary-parasitological investigations of washouts, sewages, railway ballasts show significant environmental pollution caused by the pathogens of parasitic diseases and averaged 1,5 %; 4,2 %; 5,6 % over the three years period respectively. The detection of the helminthes eggs is a more direct and accurate indicator of environmental pollution by excrements, then BGEB (bacterial groups enteric bacilli), because it is the eggs that are more resistant to adverse environment factors and remain viable for a longer time.

Key words: helminthes eggs, washouts, sewages, railway ballasts

Впервые поступила в редакцию 27.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 61.614.7: 644.6 (477)

КАЧЕСТВО ВОДЫ КАРАЧУНОВСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА В КРИВОРОЖСКОЙ ЗОНЕ УРБАНИЗАЦИИ

Григоренко Л.В., Шевченко А.А., Дзяк Н.В.¹, Коток Р.Ю.², Маршалов К.Е., Клочко Р.И.³

“Днепропетровская медицинская академия МЗУ”¹

ФПО “Днепропетровская медицинская академия МЗУ”²

“Криворожская клиническая стоматологическая поликлиника № 2 Днепропетровского обласного совета”³, ask_lubov@mail.ru

Качество воды из Карачуновского водохранилища – источника поверхностного водоснабжения населения Криворожской зоны урбанизации, относится к “4 классу” (по уровням среднемноголетних показателей азота аммонийного, нитритов) в отдельные годы наблюдения; к “3 классу” – по содержанию тяжёлых металлов (Mo, Mg, Cd); ко “2 классу” – (по содержанию Ni, Zn, Fe, Cu); к “1 классу” – (по содержанию Pb, F, Cr, фенолов, СПАВ). Отмечается увеличение в динамике содержания азота аммонийного, на фоне снижения нитратного азота, что убедительно свидетельствует об ухудшении способности Карачуновского водохранилища к самоочищению воды за 2008–2012 года.

Ключевые слова: *класс водоисточника, показатели качества воды, Криворожская зона урбанизации, горнодобывающие предприятия, Карачуновское водохранилище, среднемноголетние показатели, солевой состав, предельно допустимая концентрация.*

Введение

Криворожский железорудный бассейн – наиболее крупный в Украине по запасам железных руд, главный горнодобывающий центр Днепропетровской области. В городе Кривом Роге сконцентрировано 21 млрд. т запасов железных руд, промышленные запасы железной руды составляют 18 млрд. т [1]. Промышленный и хозяйственный комплекс Криворожского региона сформировался на базе использования минерально – сырьевых ресурсов, что повлияло на развитие производства, и привело к высокой территориальной концентрации предприятий горнодобывающей и металлургической промышленности [2, 3]. Ежегодно действующими горнорудными предприятиями в бассейне откачивается около 40,0 млн. м³ подземных вод (шахтные, карьерные), среди которых 17-18 млн. м³ высокоминерализованных шахтных вод [4]. Максимальные возможности по использованию подземных вод в обо-

ротных циклах горнорудных предприятий граничат на уровне 28-29 млн. в год, остальные 11-12 млн. м³ ежегодно временно аккумулируются и удерживаются в ставке – накопителе шахтных вод [5]. Значительная концентрация потенциально опасных объектов на территории Криворожского региона (шахты, карьеры, отвалы, хвостохранилища, терриконы), при условии прекращения откачки подземных вод или переполнения накопителей неизбежно станут источником развития крупномасштабных техногенных катастроф [6]. Инфраструктура города Кривого Рога связана с функционированием мощных предприятий горнодобывающей отрасли и металлургической промышленности, по показателям урбанизации и негативного влияния на окружающую среду достигли критического уровня [7].

Цель исследования: гигиеническая оценка химического и солевого состава воды, по среднемноголетним показателям, из Карачуновского водохра-

нилища – основного источника питьевого водоснабжения населения Криворожской зоны урбанизации.

Материалы и методы

Для проведения исследования показателей качества воды из местного водохранилища – Карачуновского водохранилища — в качестве опытной зоны была выбрана западная (Криворожская) зона урбанизации (охватывает 9 % площади Днепропетровской области, численность населения – 740 тысяч человек, из них — 94 % городского населения). В исследовании применяли комплекс санитарно-гигиенических, эпидемиологических, физико – химических, статистических методов. Определяли среднееголетние показатели качества воды из поверхностного водохранилища – Карачуновского водохранилища, согласно требованиям Санитарных правил и норм 4630-88 [8]. Класс воды водохранилища по каждому из исследуемых показателей определяли согласно ГОСТ 4008:2007 [9]. В качестве индикаторных показателей загрязнения воды водохранилища были выбраны следующие: общая жёсткость, сухой остаток, сульфаты, хлориды, содержание химических веществ: Mo, As, Ni, Zn, Ca, Mg, Fe, Mn, Cu, F, цианиды, азот аммиака, нитриты и нитраты, СПАВ, нефтепродук-

ты. Исследование проводили по данным среднееголетних показателей за (1965 – 1979), (1980 – 1990), (1991 – 2001), (2002 – 2012) годы. Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с использованием стандартных статистических пакетов STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Установлена динамика роста общей жёсткости в воде из Карачуновского водохранилища, по уровням среднееголетних показателей: от $(6,76 \pm 0,40)$ мг-экв/дм³ — за 1965-1979 годы до $(10,28 \pm 0,44)$ мг-экв/дм³ — за 2002 – 2012 годы. При этом, на протяжении 1965-1979 годов по показателю общей жёсткости вода из водохранилища относилась к 3 классу поверхностных источников водоснабжения, согласно ГОСТ 4008:2007, то есть “удовлетворительное, приемлемое качество воды”. По уровням среднееголетних показателей общая жёсткость превышала 7,0 мг-экв/дм³, т.е. вода из Карачуновского водохранилища относится к 4 классу поверхностных вод, качество которой можно охарактеризовать как “посредственная, ограниченно пригодная, нежелательное качество воды”. Сухой остаток за (1965 — 1979), (1980-1990) годы не превышал ПДК (1000 мг/м³), вода из этого водохра-

нилища относится к 3 классу. Показана динамика к увеличению сухого остатка, с превышением ПДК: в 1991-2001 годах — в 1,04 раза; в 2002-2012 годах — в 1,23 раза (рис. 1).

Показана тенденция к увеличению среднееголетнего показателя по содержанию сульфатов в воде из Карачуновского водохранилища. При

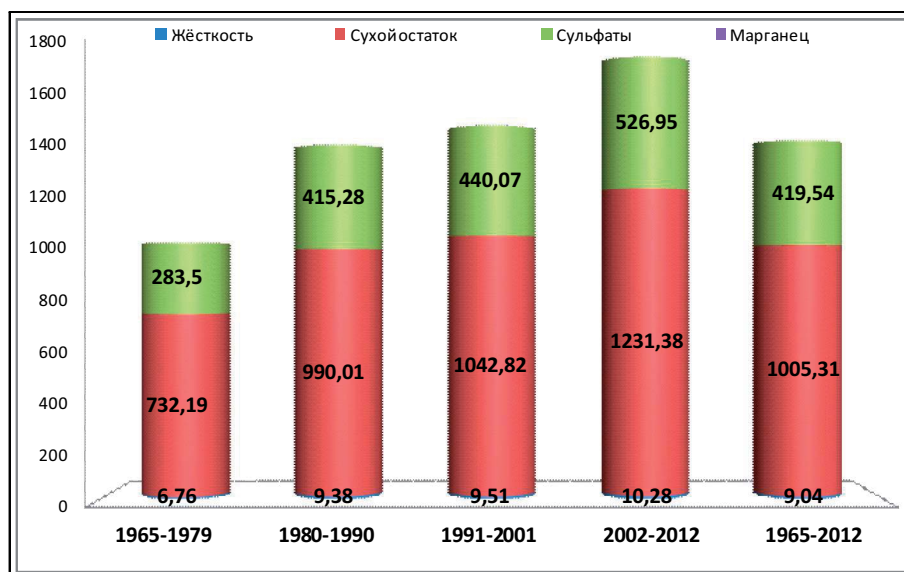


Рис. 1. Значения среднегодовых показателей солевого состава питьевой воды из Карачуновского водохранилища за 1965-2012 года

этом, концентрация сульфатов стремительно увеличивалась от $(283,50 \pm 8,50)$ мг/дм³ за 1965-1979 годы, и превышала ПДК в 1,13 раз до $(526,95 \pm 6,27)$ мг/дм³ в 2001-2012 годах, с превышением ПДК в 2,11 раза. По содержанию сульфатов вода из этого водохранилища относилась к 4 классу опасности за весь период наблюдения (1965-2012 года). По содержанию хлоридов наблюдается динамика уменьшения в 1,34 раза: от $(139,58 \pm 2,49)$ до $(104,33 \pm 1,80)$ мг/дм³. За 2008-2012 годы хлориды не превышали ПДК (250 мг/дм³) в воде водоёма, а качество воды соответствовало 3 классу ($101 - 250$ мг/дм³). Наиболее высокое содержание марганца наблюдалось на протяжении (1980 — 1990), (1991-2001) годов и колебалось в пределах $(2,2 - 2,1)$ ПДК. В целом, качество воды из этого водоёма относится к 3 классу и находится на уровне $(0,162 \pm 0,018)$ мг/дм³ за весь период наблюдения (1965-2012 года). По уровню среднесуточного показателя молибдена $(0,036 \pm 0,006)$ мг/дм³ вода из Карачуновского водохранилища характеризовалась как “удовлетворительного, приемлемого качества” (3 класс). Мышьяк в воде водохранилища не превышает ПДК (0,05 мг/дм³) за 2008 — 2012 годы, по качеству вода относилась ко 2 классу. Содержание цианидов в воде оставалось постоянным и колебалось в пределах $(0,02 - 0,05)$ мг/дм³, при этом значение среднесуточного показателя находилось на уровне $(0,035 \pm 0,015)$ мг/дм³, вода относилась к 3 классу качества ($11 - 50$ мкг/дм³), и не превышала ПДК (0,1 мг/дм³) за весь период наблюдения.

По среднесуточному показателю содержания никеля $(0,043 \pm 0,007)$ мг/дм³ вода относится ко 2 классу качества ($20 - 50$ мкг/дм³). Свинец не превышал ПДК (0,03 мг/дм³) в воде, при этом значение этого химического элемента постоянно находилось на уровне $< 0,001$ мг/дм³, поэтому вода из поверхностного водоема была наилучшего качества (1 класс). По

уровню среднесуточного показателя цинка вода из водохранилища характеризовалась “хорошим, приемлемым качеством” (2 класса), в пределах средней концентрации цинка $(0,025 \pm 0,02)$ мг/дм³.

Азот аммонийный не превышал значения ПДК (2 мгN/дм³), однако наблюдалась тенденция увеличения содержания этого соединения за 2008-2012 годы, с высоким содержанием в 2010 году $(0,393 \pm 0,025)$ мгN/дм³. При этом, качество воды в 2010 — 2011 году соответствовало 3 классу, тогда как в предыдущие годы — 2 классу. По уровню среднесуточного показателя, в пределах $0,262 \pm 0,013$ мгN/дм³, азот аммонийный отвечал 2 классу качества водоема ($0,10 - 0,30$ мгN/дм³). Азот нитритный не превышал значения ПДК (3,3 мгN/дм³) за весь период наблюдения, а вода относилась преимущественно к 3 классу качества. Следует отметить, что по содержанию нитратного азота наблюдается негативная тенденция к снижению в течение 2008-2012 годов, но концентрации этих соединений не превышали значения ПДК (45 мгN/дм³). Воду из Карачуновского водохранилища за весь период наблюдения можно отнести к 4 классу качества ($> 1,00$ мгN/дм³), с высоким содержанием азота нитратного в 2008 году — $1,58 \pm 0,17$ мгN/дм³.

Установлена тенденция увеличения среднего содержания железа в воде водохранилища в течение 2008-2012 годов, с превышением ПДК (0,3 мг/дм³) в 1,14 раз в 2010 году $(0,342 \pm 0,003)$ мг/дм³. Кадмий в воде находился ниже ПДК ($< 0,001$ мг/дм³) во все годы наблюдения, при этом источник водоснабжения соответствовал 3 классу ($0,6 - 5,0$ мкг/дм³). Синтетические поверхностно-активные вещества (СПАВ) с 2008 до 2009 года находились на уровне ($< 0,001$ мг/дм³), вода принадлежала к 1 классу (< 10 мкг/дм³). Нефтепродукты ни разу не превышали значения ПДК

(0,3 мг/дм³). За 5-летний период наблюдения происходит динамика снижения содержания этих соединений в 1,2 раза в воде водохранилища: от (0,113 ± 0,009) до (0,094 ± 0,007) мг/дм³, с наивысшим значением в 2012 году. Таким образом, вода из Карачуновского водохранилища относится к 3 классу качества (51-200 мкг/дм³) по содержанию нефтепродуктов.

Выводы

Показана тенденция к увеличению в динамике содержания азота аммонийного, на фоне снижения нитратного азота, что убедительно свидетельствует об ухудшении способности Карачуновского водохранилища к самоочищению воды на протяжении 2008–2012 годов. В воде Карачуновского водохранилища отмечается неблагоприятная тенденция к увеличению солевого состава, по содержанию общей жёсткости, сухого остатка, сульфатов и хлоридов, на протяжении длительного периода наблюдения: с 1965 по 2012 годы, что обусловлено систематическим сбросом высокоминерализованных шахтных вод с горнодобывающих предприятий города Кривого Рога в реку Ингулец и Саксагань, и последующим загрязнением Карачуновского водохранилища – основного водоисточника централизованного хозяйственно – питьевого водоснабжения 94 % городского населения.

Литература

1. Из опыта госсаннадзора по качеству фасованной питьевой воды / Ларченко В.И., Овчинникова В.А., Зайцев В.В. [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 1 (44). – С. 43-44.
2. Национальная программа экологического оздоровления бассейна Днепра и улучшения качества питьевой воды. – (Постановление Верховной Рады Украины от 27 февраля 1997).
3. Вода как источник инфекционных заболеваний / Николенко П. П., Белойваненко В. И., Кулешов Н. И. // Мед. Вести. – 1997. – № 3. – С. 14-16.
4. Влияние микробиологических и парази-

тологических показателей хозяйственно-бытовых сточных вод на качество воды открытых водоёмов / Округин Ю. А., Капранов С. В., Косенко Л. И. [и др.] / Довкілля та здоров'я. – 2003. – № 4 (27). – С. 51-56.

5. Алексеенко Н.Н. Экологическая оценка состояния качества воды Кременчуцкого водохранилища / Н.Н. Алексеенко / Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 2 (29). – С. 30-35.
6. Рыженко С. А. Отдельные аспекты состояния окружающей среды техногенного региона и подходы в организации работы госсанэпидслужбы Днепропетровской области / С.А. Рыженко // Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 2 (29). – С. 48-53.
7. Hryhorenko L.V. Potable water quality in the Karachunyvskiyi reservoir / L.V. Hryhorenko // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – 2014, February 28. – № 1. – С. 40 – 45.
8. СанПиН № 4630-88 Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения.
9. ГОСТ 4808:2007 Источники централизованного питьевого водоснабжения. Гигиенические и экологические требования к качеству воды и правила отбора. – К., 2012. – 27 с.

References

1. Larchenko VI., Ovchinnikova VA., Zaitsev VV. [et all]. Experience of state sanitary inspection towards quality of packaged drinking water. Environment and health. 2008, 1 (44), pp. 43-44 (in Ukrainian).
2. National programme of environmental rehabilitation Dnipro river basin and improvement of drinking water quality. Verkhovna Rada of Ukraine. 1997 February 27 (in Ukrainian).
3. Nikolenko PP, Beloivanenko VI. Kuleshov NI. Water as a source of infectious diseases. News of Medicine. 1997, 3, pp. 14-16 (in Russian).
4. Okruhin YA., Kapranov SV., Kosenko LI. [et all]. Effect of microbiological and parasitological indicators of domestic wastewater on the quality of open water reservoirs. Environment and health. 2003, 4 (27), pp. 51-56 (in Ukrainian).
5. Alekseenko NN. Environmental assessment of water quality in Kremenchutskiyi reservoir. Environment and health. 2004,

- 2 (29), pp. 30-35 (in Ukrainian).
6. Ryzhenko SA. Selected aspects of the environmental anthropogenic region and approaches in organization work of Sanitary and Epidemiological Station in Dnepropetrovsk region. Environment and health. 2004, 2 (29), pp. 48-53 (in Ukrainian).
 7. Hryhorenko LV. Potable water quality in the Karachunivskyi reservoir. Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. 2014 February 28, 1, pp. 40 – 45.
 8. SanPiN № 4630-88 Sanitary rules and standards of the surface water protection from contamination (in Russian).
 9. ISO 4808:2007 Sources of centralized drinking water supply. Hygienic and ecological requirements for water quality and selection rules. 2012, 27 (in Ukrainian).

Резюме

ЯКІСТЬ ВОДИ КАРАЧУНІВСЬКОГО ВОДОСХОВИЩА В КРИВОРІЗЬКІЙ ЗОНІ УРБАНІЗАЦІЇ

Григоренко Л.В., Шевченко О.А., Дзяк М.В., Коток Р.Ю., Маршалов К.Є., Ключко Р.І.

Якість води з Карачунівського водосховища – джерела поверхневого водопостачання населення Криворізької зони урбанізації, відноситься до “4 класу” (за рівнями середньобіагаторічних показників азоту амонійного, нітритів) у окремі роки спостереження; до “3 класу” – за вмістом важких металів (Mo, Mg, Cd); до “2 класу” – (за вмістом Ni, Zn, Fe, Cu); до “1 класу” – (за вмістом Pb, F, Cr, фенолів, СПАР). В динаміці відбувається зростання вмісту азоту амонійного, на тлі зменшення вмісту нітратів, що переконливо свідчить про погіршення здатності Карачунівського водосховища до самоочищення протягом 2008 – 2012 років.

Ключові слова: клас вододжерела, показники якості води, Криворізька зона урбанізації, гірничовидобувні підприємства, Карачунівське водосховище, середньобіагаторічні показники, сольовий склад, гранично допустима концентрація.

Summary

KARACHUNOVSKYI RESERVOIR WATER QUALITY IN THE KRIVORIZSKYI URBANIZATION ZONE

Hryhorenko L.V., Shevchenko O.A., Dziak N.V., Kotok R.Yu., Marshalov K.E., Klochko R.I.

Water quality in Karachunovskiy reservoir as a source of surface water supply population in Krivoy Rog zone of urbanization refers to “class 4” (by levels of annual indicators ammonium nitrogen, nitrite) in some years of observation; to “3rd class” by the content of heavy metals (Mo, Mg, Cd); to “class 2” — (Ni, Zn, Fe, Cu); “class 1” — (content of Pb, F, Cr, phenols, detergents). Increasing in the dynamics content of ammonium nitrogen, with decline of nitrate nitrogen should be provided as the result of deterioration ability of Karachunovskiy reservoir to the self-cleaning since 2008-2012 years.

Keywords: class of water source, water quality, Krivoy Rog zone of urbanization, mining, Karachunovskiy reservoir, average annual indicators, salt composition, maximum allowable concentration.

Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 504.3.054:614.8.026.1:711.454

АНТРОПОГЕННЕ ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ПРОМИСЛОВОГО МІСТА

Білецька Е.М., Антонова О.В., Землякова Т.Д., Чорна Н.О.

Кафедра загальної гігієни ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м.Дніпропетровськ

Представлений гігієнічний аналіз стану забруднення атмосферного повітря техногенно забрудненої території (Дніпропетровськ) основними поллютантами за п'ятирічний період спостереження. Розраховані коефіцієнти сумарного забруднення. Постійне тривале навантаження токсичними сполуками може обумовити підвищену захворюваність мешканців міста.

Ключові слова: *гігієна, екологія, атмосферне повітря, забруднення, здоров'я населення.*

Вступ

Одним з найбільш характерних процесів у стані здоров'я населення сьогодні є негативні зміни в структурі патології. Так, якщо у минулому столітті домінує положення в цій структурі займали інфекційні захворювання, то в теперішній час це місце зайняли хвороби неінфекційної природи, в тому числі пов'язані зі станом довкілля, і по-перше, із забрудненням атмосферного повітря. Проведені останнім часом дослідження наводять переконливі докази негативного впливу стану антропогенного навантаження атмосферного повітря на здоров'я населення [1,2]. Вони свідчать про те, що такий вплив має суттєві відмінності в залежності від регіону, техногенних та інших місцевих умов. Це зумовлює наукову актуальність і практичну значущість необхідності проведення відповідних наукових досліджень, особливо в промислово розвинутих регіонах [3].

Методи досліджень

З метою встановлення закономірностей стану забруднення атмосферного повітря техногенно навантаженої території міста Дніпропетровська проведений гігієнічний аналіз вмісту таких основних поллютантів, як завислі частки, двооксиди сірки та азоту, оксид вуглецю, а також специфічних речовин –

сірководню, фенолу, аміаку, формальдегіду, бенз(а)пірену (БП) протягом 5 років.

Результати досліджень та їх обговорення

Отримані дані свідчать, що на території міста сформувався складний індустріально-промисловий комплекс, який в умовах нераціонально розташованої інфраструктури та зростаючої потужної урбанізації міста, формує високий рівень забруднення навколишнього середовища. Належить підкреслити, що при дифузному розташуванні в місті сельбищної зони в межах санітарно-захисних зон промислових об'єктів, значна мережа автомагістралей, складний пагорбний рельєф, створюють умови розсіювання атмосферних домішок і, таким чином, впливають на формування різних концентрацій поллютантів, перш за все – в приземному шарі атмосфери.

Кількісна характеристика вмісту основних забруднювачів за 2008-2012 роки наведена в таблиці. Як свідчать отримані дані практично за всі роки спостереження концентрації завислих часток, двооксиду азоту та формальдегіду перевищували відповідні гігієнічні регламенти, а фенолу, аміаку та БП – незначно в окремі роки. Стосовно коливань середньорічних концентрацій цих

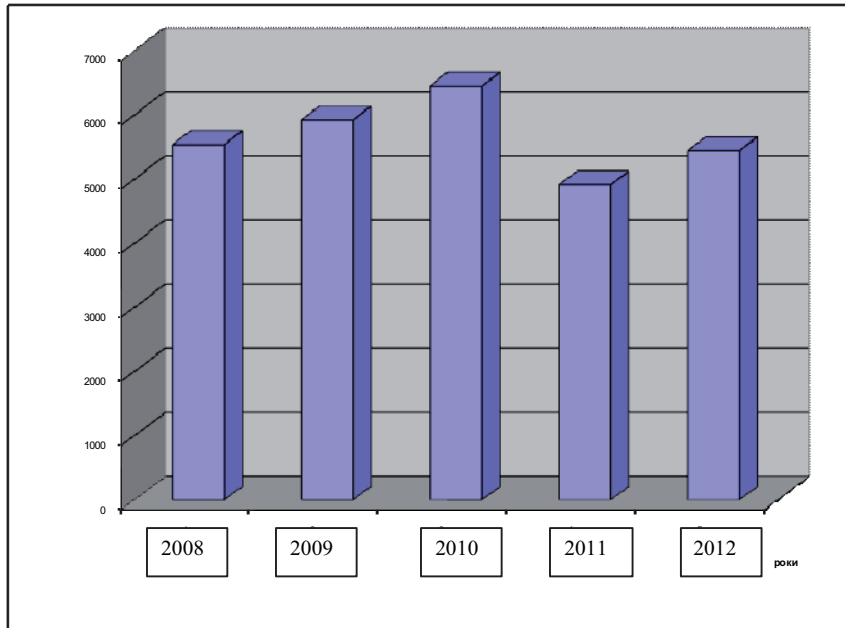


Рис. Динаміка змін коефіцієнта сумарного забруднення атмосферного повітря м. Дніпропетровська забруднюючими речовинами

Аналіз сумарного забруднення атмосферного повітря за середньоріковими значеннями для забруднюючих речовин (рис.) свідчить, що його коливання мали хвилеподібний характер та в різні періоди складали від 4916,7 до 6453,6, а в середньому - 5655,9 ум. од. Коефіцієнт сумарного забруднення атмосферного повітря м. Дніпропетровська забруднюючими речовинами за роки спостереження мав тенденцію

речовин протягом років спостереження, то слід відмітити відносну стабільність концентрацій, окрім двооксиду сірки та формальдегіду, концентрації яких мали мінімальні значення відповідно 0,004 та 0,007 мг/м³ у 2011 році та максимальне для двооксиду сірки у 2008 році 0,0096 мг/м³ та для формальдегіду у 2010 році - 0,0126 мг/м³.

В цілому, за п'ять років, середні величини пилу, діоксиду азоту, формальдегіду та БП у повітрі перевищували відповідні середньодобові ГДК у 1,7-3,0 рази. Решта забруднювачів визначається у повітрі міста у концентраціях в діапазоні 0,12-0,98 ГДК.

до зниження.

Висновки

Таким чином, отримані дані свідчать про зростання значення промислових викидів у формуванні якості атмосферного повітря непромислових міст, яке створює тотальне розповсюдження полутантів та ставить перед гігієністами проблему необхідності поглиблених досліджень стану повітряного середовища в різних містах України. Тривале реальне аерогенне навантаження токсичними сполуками, навіть у концентраціях близьких до нормативних, на населення, яке мешкає в промислово розвинутих регіонах, може обумовити

Таблиця 1

Вміст забруднюючих речовин в атмосферному повітрі м. Дніпропетровська (2008-2012 р. спостереження)

Роки	Забруднюючі речовини, мг/м ³ (M±σ)								
	Завислі частки	SO ₂	CO	NO ₂	H ₂ S	Фенол	NH ₃	Формальдегід	Бенз(а)пірен (·10 ⁻⁶)
2008	0,2013 ± 0,0460	0,0096 ± 0,0175	2,825 ± 0,6442	0,0733 ± 0,0098	0,0024 ± 0,0007	0,0019 ± 0,0004	0,0357 ± 0,0098	0,0086 ± 0,0018	1,39 ± 2,2
2009	0,2138 ± 0,0322	0,0064 ± 0,0025	2,475 ± 0,2761	0,0757 ± 0,0061	0,0029 ± 0,0005	0,0026 ± 0,0009	0,0447 ± 0,0147	0,0089 ± 0,0034	1,37 ± 2,68
2010	0,2475 ± 0,0322	0,0053 ± 0,0025	2,475 ± 0,2761	0,0943 ± 0,0147	0,0029 ± 0,0007	0,0031 ± 0,0006	0,0377 ± 0,0123	0,0126 ± 0,0068	1,55 ± 2,05
2011	0,3138 ± 0,0644	0,004 ± 0,0012	2,175 ± 0,2761	0,068 ± 0,0086	0,0023 ± 0,0005	0,0027 ± 0,0006	0,0383 ± 0,0086	0,007 ± 0,0034	0,75 ± 1,2
2012	0,2738 ± 0,0322	0,0043 ± 0,0012	2,25 ± 0,2761	0,0723 ± 0,0123	0,0027 ± 0,0005	0,0034 ± 0,0009	0,0393 ± 0,0160	0,0087 ± 0,0046	0,95 ± 1,88
ГДК*	0,15	0,05	3,0	0,04	0,008	0,003	0,04	0,003	1,0

збільшення захворюванності людей.

Література

1. Бердник О.В. Популяційне здоров'я: стан, проблеми і шляхи їх вирішення / /Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики.- 2011- С.20-31.
2. Лозовий М.П. Результати моніторингу впливу стану атмосферного повітря на здоров'я дитячого населення / М.П.Лозовий, А.В.Нікітіна, Л.І.Кузьменко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. – 2010. - №27. – С.143-145.
3. Сердюк А.М. Стратегія держави і суспільства в еколого-гігієнічній безпеці України // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. – 2010. - №27. – С.44-53.

References

1. A. Berdnik Population Health: Current State, problems and solutions // Experience and perspectives of scientific support science and hygiene problems практику.- 2011- P.20-31.(in Ukraine).
2. Lozoviy M.P. The results of monitoring of air quality on children's health / M.P.Lofovoy, A.V.Nikitina, L.I.Kuzmenko / / Scientific Bulletin of the National Medical University of O.O.Bohomolets. - 2010. - No27. - P.143-145. (in Ukraine).
3. Serdyuk A.M. The strategy of the state and society in the environmental and hygienic safety of Ukraine // Scientific Bulletin of the National Medical University OOBhomolets. - 2010. - No27. - P.44-53. (in Ukraine).

*Впервые поступила в редакцию 30.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Резюме

АНТРОПОГЕННОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА КАК ФАКТОР РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Белецкая Э.Н., Антонова Е.В., Землякова Т.Д., Чорная Н.А.

Кафедра общей гигиены ГУ «ДМА МЗ Украины», г.Днепропетровск

Представлен гигиенический анализ состояния загрязнения атмосферного воздуха техногенно загрязненной территории (Днепропетровск) основными поллютантами за пятилетний период наблюдения. Рассчитаны коэффициенты суммарного загрязнения. Постоянная длительная нагрузка токсичными соединениями может обусловить повышенную заболеваемость жителей города.

Ключевые слова: *гигиена, экология, атмосферный воздух, загрязнение, здоровье населения.*

Summary

ANTROPOGENIC POLLUTION OF AIR AS A RISK FACTOR FOR PUBLIC HEALTH OF INDUSTRIAL CITY

Biletska E.M., Antonova O.V., Zemlyakova T.D., Chorna N.O.

General Hygiene Department of SE "DMA of Health Ministry of Ukraine", Dnipropetrovsk

There are hygienic analysis of air pollution technogenic pollution areas (Dnepropetrovsk), the main substances during 5 years. Coefficients of the total pollution was calculated. Constant continuous load toxic compounds can cause increased morbidity residents.

Keywords: *hygiene, ecology, air, pollution, population health.*

УДК 614.7:351.777

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РІВНІВ ЗАБРУДНЕННЯ НАФТОПРОДУКТАМИ ҐРУНТІВ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ТА ТЕРИТОРІЙ НАСЕЛЕНИХ МІСЦЬ (ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НАТУРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Коваль Н.М.

*Державна установа „Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва
Національної академії медичних наук України” (ДУ „ІГМЕ ім. О.М. Марзєєва
НАМНУ”), м. Київ, Україна (nakoval@i.ua)*

На підставі результатів натурних досліджень встановлено перевищення рівнів забруднення нафтопродуктів ґрунтів різних планувальних територій і ґрунтів сільгоспугідь.

Результати досліджень підтверджують необхідність встановлення окремого нормативу безпечного вмісту нафтопродуктів у ґрунтах сільськогосподарського призначення.

Ключові слова: рівні забруднення нафтопродуктами, сільськогосподарські угіддя, території населених місць

Вступ

Ґрунт є полікомпонентним середовищем, в якому циркулюють та депонуються хімічні речовини як природного, так і антропогенного походження (складові викидів промислових підприємств, автотранспорту, скидів стічних вод, тощо). Відтак, важливе гігієнічне значення ґрунту обумовлено опосередкованим впливом через харчові ланцюжки на здоров'я населення [1].

На сьогодні нафтопродукти відносять до одних з найбільш поширених та небезпечних сполук, що забруднюють довкілля, зокрема ґрунт [2].

В залежності від напрямків використання земельних ділянок (сільськогосподарське, функціональне зонування територій населених пунктів, тощо), вимоги до якісних та кількісних показників ґрунту можуть суттєво відрізнятися. У цьому зв'язку для еколого-гігієнічної оцінки ґрунтів різних планувальних зон, перш за все сільськогосподарського використання, необхідно розробляти свої безпечні рівні вмісту нафтопродуктів.

Метою роботи

було проведення порівняльної санітарно-гігієнічної оцінки рівнів вуглеводневого забруднення ґрунтів сільськогосподарського призначення та територій населених місць різного функціонального призначення на підставі результатів власних натурних досліджень.

Матеріали і методи

Для визначення фактичних рівнів забруднення ґрунту нафтопродуктами різних за функціональним призначенням територій (сільськогосподарські угіддя; виробничо-складська; промислова, у т.ч. специфічні об'єкти, що є джерелами надходження нафтопродуктів у довкілля (ставок-випаровувач Кременчуцького НПЗ АТ «УКРТАТНАФТА»); сільбищна територія; тверді дорожні покриття (штучні ґрунти) були відібрані проби ґрунту (з твердого дорожнього покриття – проби змету) в кількості 1 кг. Відбір проб на території різних планувальних зон проводився в населених пунктах Київської області та м. Київ, у межах заповідної території «Мис Казантип» АРК (рекреаційна зона), безпосередньо з твердого штучного покриття автомобільних доріг і на їх узбіччях.

Визначення вмісту нафтопродуктів у пробах ґрунту проводився за допомогою гравіметричного методу з екстракцією вуглеводнів хлороформом згідно з методикою [3], а також гравіметричного методу з екстракцією вуглеводнів гексаном згідно з [4].

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження проб ґрунту, відібраних у регіоні розміщення Кременчуцького НПЗ АТ «УКРТАТНАФТА» (ставок-випаровувач та прилеглі до нього території), вміст нафтопродуктів був у межах від 280,0 мг/кг (*min*) до 1760,0 мг/кг (*max*) проби ґрунту.

Отримані результати виявили в розподілі рівнів забруднення вивчених територій цими речовинами певну тенденцію, яка залежить від призначення та виду діяльності (технологічних процесів) досліджених об'єктів.

Визначені рівні забруднення земель сільськогосподарського призначення не співставні з такими як для сільбищної території досліджених населених місць, так і для інших планувальних зон, зокрема виробничої та зі штучними ґрунтами, рівень забруднення нафтопродуктами яких у 15 разів вищий у порівнянні з ґрунтами сільгоспугідь.

Найбільш наближені показники вмісту нафтопродуктів у ґрунтах сільгоспугідь до рівнів забруднення територій ландшафтно-рекреаційних зон, де не передбачається розміщення та розвитку промислових об'єктів, які б були джерелами викидів нафтопродуктів.

Рівні забруднення (середні значення) територій м. Києва, прилеглих до автодоріг різної категорії, були найвищими і знаходились у межах від 1269,0 до 8006,0 мг/кг ґрунту. Такі високі показники забруднення цих територій обумовлені викидами від автотранспорту, в т. ч. вантажівок, потік якого особливо щільний на вказаних автодорогах (Велика кільцева дорога).

Рівні забруднення нафтопродукта-

ми територій проммайданчиків підприємств у різних регіонах України (м. Київ, Рівне, Кременчук) становили від 2022,5 до 2560,4 мг/кг ґрунту. Слід зазначити, що жодне з цих підприємств не відноситься до нафтопереробної чи нафтовидобувної галуззі, тобто не може розглядатись як специфічне джерело забруднення прилеглої території власне нафтопродуктами та продуктами їх переробки.

Забруднення ґрунту на території лікарні (1007,2-1306,6 мг/кг ґрунту) у м. Кременчук Полтавської обл. (сільбищна зона) було виявлено на рівні, який співставний з таким показником для автомагістралей. На нашу думку, ґрунт зазнав такого суттєвого забруднення в результаті незначних, але частих проливів паливо-мастильних матеріалів від техніки, яка обслуговує лікарню та від приватного автотранспорту відвідувачів, а також від викидів міського автотранспорту.

Проведені дослідження забруднення території рекреаційної зони АР Крим – мису Казантип, виявили, що вміст нафтопродуктів у ґрунті (середні значення) в бухті Широкий був у 3,7 рази менший, ніж біля бази нафтовидобувного підприємства «Кримтехаснафта». Рівень забруднення ґрунту території, прилеглої до нафтобази, як специфічного джерела забруднення докільця нафтопродуктами, не перевищує отримані показники забруднення територій проммайданчиків підприємств населених пунктів різних регіонів України, які не відносяться до таких джерел, проте є достатньо високим як для території заповідної та рекреаційної зони Криму.

Висновки

Отримані результати натурних досліджень ґрунту різних планувальних територій населених місць та земель сільгоспугідь виявили суттєву різницю в рівнях забруднення нафтопродуктами (у 15 разів вищий у порівнянні з ґрунтами сільгоспугідь).

Проведені дослідження підтверджують необхідність встановлення окремого нормативу безпечного вмісту нафтопродуктів у ґрунтах сільськогосподарського призначення як для найбільш уразливого типу ґрунту за своїм призначенням – для вирощування продовольчої сировини та харчових продуктів.

Література

1. Комунальна гігієна / Є.Г. Гончарук, В.Г. Бардов, С.І. Гаркавий та ін.; за ред. Є.Г. Гончарука. – К. : Здоров'я, 2003. – 728 с.
2. Мірошниченко М.М. Стійкість ґрунту як основа педоекологічного нормування забруднення : автореферат дис.... д-ра біол. наук : 03.00.18 / М.М. Мірошниченко. – Х., 2005. – 37 с.
3. Потапов М.П. Определение нефтепродуктов в почве / М.П. Потапов, Л.А. Лукас // Гигиена и санитария. – 1976. – № 9. – С. 58.
4. Методы определения нефтепродуктов в водах и других объектах окружающей среды (обзор) / И.И. Леоненко, В.П. Антонович, А.М. Андрианов // Методы и объекты химического анализа. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 58-72.

References

1. Honcharuk Y.H., Bardov V.H., Garkavyi S.I., ed. Komunalna hihiena. Kyiv : Zdorov'ia; 2003. – 728 p. (in Ukrainian).
2. Miroshnychenko M.M. The stability of the soil as the basis of valuation pedoekolohichnoho pollution : avtoreferat dys... dr. biol. nauk : 03.00.18; Kharkiv; 2005. – 37 p. (in Ukrainian).
3. Potapov M.P., Lukas L.A. 1976, Determination of petroleum products in the soil, Gigiena i sanitaria, N 9. – p. 58 (in Russian).
4. Leonenko I.I., Antonovych V.P., Andrianov A.M. 2010, Methods for determination of oil in water and other environmental samples (Review), / // Methods and objects for chemical analysis, Vol. 5, N 2. – pp. 58-72 (in Russian).

Резюме

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ НЕФТЕПРОДУКТАМИ ПОЧВ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ТЕРРИТОРИИ НАСЕЛЁННЫХ МЕСТ (ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НАТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Коваль Н.М.

На основании результатов натуральных исследований установлено превышение уровней загрязнения нефтепродуктов ґрунтов различных планировочных территорий и почв сельхозугодий.

Результаты исследований подтверждают необходимость установления отдельного норматива безопасного содержания нефтепродуктов в почвах сельскохозяйственного назначения.

Ключевые слова: уровни загрязнения нефтепродуктами, сельскохозяйственные угодья, территории населенных мест

Summary

COMPARATIVE EVALUATION OF OIL POLLUTION LEVELS AGRICULTURAL SOILS AND TERRITORIES POPULATED AREAS (FOR THE RESULTS OF FIELD INVESTIGATIONS)

Koval N.

Based on the results of field studies found excess levels of oil contamination of soils of different planning areas and farmland soils.

The results confirm the need to establish a single standard of safe oil content in the soils for agricultural purposes.

Keywords: levels of oil pollution, agricultural lands, territories populated areas

Впервые поступила в редакцию 20.05.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 621.372

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ ТА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У МАШІНІСТІВ ЕЛЕКТРОПОЇЗДІВ МЕТРОПОЛІТЕНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД УЧАСТІ У ВИРОБНИЧОМУ ПРОЦЕСІ

Думка І.В.¹, Квітка М.І.²

¹ДЗ “Дорожня клінічна лікарня №1 станції Київ” ДТГО “Південно-Західна залізниця”, м. Київ

²ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса;
mi.kvitka@gmail.com, kvitka@moz.gov.ua

В статті представлені питання впливу несприятливих виробничих факторів виробничого середовища на організм машиністів електропоїздів метрополітену. Серед несприятливих виробничих факторів основними являється: шум і вібрація, нервово-емоційна напруженість, стреси, вимушена робоча поза, гіподинамія, несприятливий мікроклімат, повна або часткова відсутність природньої освітленості, різка зміна освітленості. Ці фактори найбільш достовірно призводять до зриву механізмів адаптації та появи патологічних відхилень від норми у машиністів електропоїздів. При аналізі результатів добового моніторингу електрокардіограми у 28 обстежуваних, зроблено висновок про вегетативний дисбаланс за рахунок переважання тону симпатичної нервової системи, що може бути ризиком виникнення серцево-судинних захворювань. Захворюваність машиністів електропоїздів метрополітену потребує подальшого вивчення і вирішення питань щодо покращення умов праці, розроблення заходів профілактики та корекції виявлених патологічних відхилень та захворювань внутрішніх органів.

Ключові слова: шкідливі умови праці, виробничий процес, вплив на організм, добове моніторування електрокардіограми та артеріального тиску.

Вступ

Робота машиніста електропоїзда метрополітену (МЕП) має всі характерні ознаки операторської праці і відноситься до категорії робіт з високою нервово-емоційною напруженістю. Складність поєднання особливостей роботи в умовах підземних споруд метрополітену (тунелях), інтенсивності пасажиропотоків сучасного мегаполісу та специфічних умов праці (шум, вібрація, несприятливий мікроклімат, інфразвук, повна або часткова відсутність освітленості, різка зміна штучного та природнього освітлення, вимушена робоча поза та ін.) вимагає від машиніста належної про-

фесійної підготовки, стабільного психофізіологічного стану, збалансованості центральної нервової системи для безперервного виконання всіх правил, інструкцій, вказівок диспетчерів, прийняття єдино правильних та швидких рішень в екстремальних ситуаціях [1, 2].

Організм людини, який зазнає в сучасних умовах постійного стресу (як під час роботи у МЕП), необхідно розглядати як динамічну систему, яка безперервно пристосовується до умов навколишнього середовища шляхом змін рівня функціонування окремих органів і систем і відповідного напруження регуляторних механізмів. Перенапруження і

виснаження регуляторних механізмів призводить до зриву адаптації і появи патологічних відхилень від норми, в результаті чого може відбуватися брак у роботі і виникати аварійна ситуація.

Як відомо, в патогенезі багатьох хвороб, особливо серцево-судинної системи, суттєву роль відіграє вегетативний дисбаланс. Різноманітні види стресу – фізичного чи емоційного – супроводжуються активацією симпатико-адреналової системи. Вплив симпатичної частини вегетативної нервової системи визначає посилення роботи серця шляхом збільшення частоти і сили його скорочень. Відповідно до посилення роботи серця збільшується потреба міокарду в кисні, що несприятливо позначається на діяльності серцево-судинної системи, приводить до розвитку тахікардії, серцевих аритмій, підвищення АТ [3, 4]. Дисбаланс ланок вегетативної нервової системи з підвищенням активності симпатичної і пригніченням парасимпатичної частини є одним із патогенетичних механізмів виникнення нейроциркуляторної дистонії, формування гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності [5].

Мета дослідження – визначити особливості змін показників добового моніторингу (ДМ) електрокардіограми (ЕКГ) та АТ у МЕР в залежності від участі у виробничому процесі: «до роботи», «під час роботи», «після роботи».

Обстежено 28 МЕР, які працюють в шкідливих умовах праці та робота яких пов'язана з безпекою руху поїздів (основна група). До контрольної групи увійшли працівники інженерно-технічного персоналу, робота яких не пов'язана з безпекою руху поїздів. Усі обстежені – чоловіки. Вік становив в середньому $(33,2 \pm 1,3)$ та $(32,4 \pm 1,2)$ років відповідно.

Для обстеження використовували систему холтеровського моніторингу (ЕКГ) та (АТ). Під час моніторингу

пацієнти вели анкету, в якій реєстрували відомості про періоди участі у виробничому процесі: «до роботи», «під час роботи», «після роботи». Визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) – середню, мінімальну, максимальну за добу, «до роботи», «під час роботи», «після роботи»; частоту виникнення шлуночкової та суправентрикулярної екстрасистоїї: за добу, «до роботи», «під час роботи», «після роботи»; кількість епізодів порушень ритму на 1 обстеженого за добу: «до роботи», «під час роботи», «після роботи»; оцінювали середню кількість епізодів зміни інтервалу QT «під час роботи».

Базу даних сформовано в системі «Microsoft Excel 97», статистична обробка проведена за допомогою пакета інтегрованих програм. Для перевірки статистичних гіпотез про рівність середніх значень показника в двох різних підгрупах використовували t-критерій Стьюдента. За допомогою кореляційного аналізу оцінювали взаємозв'язок показників.

Результати та їх обговорення

За результатами добового моніторингу (ДМ) ЕКГ та АД «під час роботи» переважала активність симпатичної нервової системи, що проявлялося: збільшенням ЧСС, підвищенням АТ, появою шлуночкових та суправентрикулярних екстрасистол та подовженням інтервалу QT.

Отримані результати ЧСС представлені у таблиці 1.

З таблиці 1 видно, що під час роботи ЧСС у МЕР була у середньому $85,8 \pm 1,8$, що на 9,1 більше ніж «до роботи» та на 20,4 – ніж «після роботи». В контрольній групі цей показник становив $73,8 \pm 1,7$, що на 0,6 та 5,5 більше відповідно.

В наступних таблицях представлені дані щодо середнього систолічного АТ (табл. 2) і середнього діастолічного АТ (табл. 3) відповідно.

З таблиці 2 видно, що під час ро-

Таблица 1

Середні значення ЧСС за даними ДМ ЕКГ ($M \pm m$)

ЧСС середня	«До роботи»	«Під час роботи»	«Після роботи»
Основна група ($n = 28$)	76,7 ± 1,6*	85,8 ± 1,8#	65,4 ± 2,9
Контрольна група ($n = 23$)	73,2 ± 1,9	73,8 ± 1,7&	68,3 ± 2,5

Примітки: 1. * – достовірна різниця між даним показником і іншими у межах однієї групи ($p < 0,05$);

2. # — достовірна різниця між даним показником і іншими у межах однієї групи ($p < 0,05$);

3. & – достовірна різниця між даним показником і аналогічним між групами ($p < 0,05$).

Таблица 2

Середні значення систолічного АТ за даними ДМ АТ ($M \pm m$).

АТ систолічний	«До роботи»	«Під час роботи»	«Після роботи»
Основна група ($n = 28$)	130,2 ± 2,8	138,4 ± 2,9*	125,3 ± 2,8
Контрольна група ($n = 23$)	128,0 ± 2,2	130,1 ± 2,0	125,0 ± 2,7

Примітка. * — достовірна різниця між даним показником і аналогічним між групами ($p < 0,05$).

Таблица 3

Середні значення діастолічного АТ за даними ДМ АТ ($M \pm m$).

АТ діастолічний	«До роботи»	«Під час роботи»	«Після роботи»
Основна група ($n = 28$)	80,4 ± 2,9	84,3 ± 4,3	75,2 ± 2,8
Контрольна група ($n = 23$)	76,5 ± 3,7	78,6 ± 3,7	75,3 ± 3,0

боти АТ систолічний у МЕР був у середньому 138,4 ± 2,9, що на 8,4 більше ніж «до роботи» та на 13,1 – ніж «після роботи». Достовірне підвищення систолічного АТ у осіб основної групи «під час роботи» є закономірним відображенням підвищеного психоемоційного перевантаження у МЕР, що пов'язано з безпекою руху. В контрольній групі цей показник становив 130,1 ± 2,0, що на 2,1 та 5,1 більше відповідно. З таблиці 3 видно, що АТ діастолічний в основній групі в середньому становив – 84,3 ± 4,3, що на 3,9 більше ніж «до роботи» та на 9,1 – ніж «після роботи». В контрольній групі цей показник становив 78,6 ± 3,7, що на 2,1 та 3,3 більше відповідно.

В процесі виконання роботи вивчалася розповсюдженість екстрасистол в обох групах обстежених за добу, що представлено в наступній табл. 4.

За результатами холтерівського мо-

нітування МЕР у клінічній структурі екстрасистолій, що були зареєстровані в цілому за добу, переважала суправентрикулярна екстрасистолічна аритмія (табл. 4), яка виявлена у 21 (75 %) обстежених. Кількість пацієнтів, у яких була виявлена шлуночкова екстрасистолічна аритмія, становить 10 осіб (35,7 %). У контрольній групі ці показники становили 10 (35,7) та 4 (14,3) відповідно.

Характеристику шлуночкової екстрасистолічної аритмії в залежності від періоду роботи за даними холтерівського монітування ЕКГ представлено в таблиці 5.

Найбільша кількість пацієнтів, у яких була виявлена шлуночкова екстрасистолічна аритмія, – 10 чоловік (35,7 %) – припадала на період «під час роботи», в т. ч. у 1 (3,6 %) кількість екстрасистол становила 100-150. У кон-

Таблица 4

Частота виявлення екстрасистол за даними ДМ ЕКГ

Екстрасистол и за добу:	Основна група (n = 28)		Контрольна група (n = 23)	
	шлуночкові	суправентрикулярні	шлуночкові	суправентрикулярні
0-49	6 (21,4 %)	15 (53,6 %)	3 (13,0 %)	7 (30,4 %)
50-99	3 (10,7 %)	4 (14,3 %)	1 (3,6 %)	3 (10,7 %)
100-150	1 (3,6 %)	2 (7,1 %)	0	0
Всього	10 (35,7 %)	21 (75 %)	4 (14,3 %)	10 (35,7 %)

Таблица 5

Частота виявлення шлуночкових екстрасистол за даними ДМ ЕКГ в залежності від участі у виробничому процесі

Показник	Основна (n = 28)			Контрольна (n = 23)		
	До роботи	Під час роботи	Після роботи	До роботи	Під час роботи	Після роботи
Шлуночкових екстрасистол						
0-49	1 (3,6 %)	6 (21,4 %)	1 (3,6 %)	1 (4,3 %)	3 (13,0 %)	0
50-99	0	3 (10,7 %)	0	0	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)
100-150	0	1 (3,6 %)	0	0	0	0
Всього	1 (3,6 %)	10 (35,7 %)	1 (3,6 %)	1 (4,3 %)	4 (17,4 %)	1 (4,3 %)
	Величина показника (M ± m)					
Кількість екстрасистол на 1 обстежуваного	12 ± 4,8	55,2 ± 21,8	26,4 ± 6,4	6 ± 2,2	28,2 ± 2,2	12,2 ± 2,3

Таблица 6

Частота виявлення суправентрикулярних екстрасистол за даними ДМ ЕКГ

Показник	Основна (n = 28)			Контрольна (n = 23)		
	До роботи	Під час роботи	Після роботи	До роботи	Під час роботи	Після роботи
Суправентрикулярних екстрасистол						
0-49	2 (7,1 %)	15 (53,6 %)	3 (10,7 %)	1 (4,3 %)	7 (30,5 %)	2 (8,7 %)
50-99	1 (3,6 %)	4 (14,2 %)	1 (3,6 %)	0	3 (13,0 %)	1 (4,3 %)
100-150	0	2 (7,1 %)	0	0	0	0
Всього	3 (10,7 %)	21 (75 %)	4 (14,3 %)	1 (4,3 %)	10 (43,5 %)	3 (13 %)
	Величина показника (M ± m)					
Кількість екстрасистол на 1 обстежуваного	0,9 ± 0,3	4,1 ± 1,3	2,7 ± 0,7	0,4 ± 0,1	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,5

Таблица 7

Частота виявлення подовження інтервалу QT за даними ДМ ЕКГ

Показник	Кількість пацієнтів абс. (%), у групах	
	Основна (n = 28)	Контрольна (n = 23)
Подовження інтервалу QT	13	4

трольній групі ці показники становлять 4 (17,4 %) та 0 відповідно. Кількість шлуночкових екстрасистол на 1 обстежуваного «під час роботи» становить $55,2 \pm 21,8$, що достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі.

Частоту виявлення суправентрику-

лярних екстрасистол в залежності від періоду роботи наведено у табл. 6

З таблиці 6 видно, що найбільша кількість пацієнтів, у яких була виявлена суправентрикулярна екстрасистолічна аритмія, – 21 чоловік (75 %) – припадала на період «під час роботи», в т. ч.

у 2 (7,1 %) — кількість екстрасистол становила 100-150. У контрольній групі ці показники становлять 10 (43,5 %) та 0 відповідно. Кількість суправентрикулярних екстрасистол на 1 обстежуваного «під час роботи» становить $4,1 \pm 1,3$, що перевищувало дані «до роботи», «після роботи», що достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі.

В останні роки в клінічній кардіології проблема подовження інтервалу QT привертає до себе пильну увагу вітчизняних та зарубіжних дослідників як чинник, який призводить до фатальних порушень ритму. Вважають, що збільшення інтервалу QT пов'язане з підвищеною активністю симпатичної нервової системи [6]. В процесі виконання роботи вивчалось розповсюдження феномену подовження інтервалу QT в обох групах обстежених під час роботи, що представлено в наступній таблиці 7.

Подовження інтервалу QT спостерігалось в 3,3 рази більше у пацієнтів основної групи, ніж в контрольній, що може свідчити про підвищення активності симпатичної нервової системи у МЕРП під час роботи.

Висновки

1. На основі отриманих даних у МЕРП під час роботи спостерігається достовірно виражене збільшення ЧСС і систолічного АТ, що може бути реакцією на стресовий фактор, пов'язаний з безпекою руху.
2. На цьому фоні у 2 рази частіше у пацієнтів основної групи зростає кількість осіб із зареєстрованими шлуночковими та суправентрикулярними екстрасистолами порівняно з обстеженими особами контрольної групи.
3. Порушення ритму асоціювалися з епізодами подовження інтервалу QT.
4. Таким чином, під час роботи у МЕРП переважає активність симпатичної нервової системи, що проявляється: підвищенням ЧСС, АТ, появою шлуночкових та суправентрикулярних

екстрасистол, подовженням інтервалу QT.

Література

1. Палійчук С.П. Особливості умов праці машиністів електропоїздів метрополітену і атестація робочих місць / С.П. Палійчук // Матеріали 6 з'їзду гігієністів України. – Дніпропетровськ, 2004. – Том 2. – С. 66 – 67.
2. Палійчук С.П. Умови труда машиністів електропоездів метрополитена, особенности изучения и оценки / С.П. Палійчук, М.И. Захаренко, В.Г. Мартиросова, Л.П. Городецкая // Актуальные проблемы транспортной медицины, — 2005. — № 2. — С. 56 – 59.
3. Швець Н.І. Підаєв А.В., Бенца Т.М., Миронець В.І., Федорова О.О., Маланчук Т.О. // Еталони практичних навичок з терапії. – Київ, 2005. – С. 132.
4. Рябкина Г.В., Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябкина, А.В. Соболев // Медицина. – М., 1998. – С.78 – 82.
5. Амосова Е.Н. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных с ИБС с начальной сердечной недостаточностью. / Е.Н. Амосова, М.П. Бойчак, Л.Л. Сидорова // Серце і судини. – 2003 — №4 – С. 88 – 95.
6. Шилов А.М., Мельник М.В., Синодзе И.Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удления QT интервала. // Методические рекомендации. – Москва, 2001. – С. 28.

References

1. Paliychuk S.P. Features machinists working conditions underground trains and certification jobs / S.P. Paliychuk // Materials 6 Congress hygienists Ukraine. — Kiev, 2004. — Volume 2 — P. 66 — 67.
2. Palyychuk S.P. Working conditions machinists electro subway trains, features study and estimates / S.P. Palyychuk, M.I. Zakharenko, V.G. Martyrosova, L.P. Horodetskaya // Actual problems medicine transport, 2005. № 2. — P. 56 – 59.
3. Shvets N.I., Pidaev A.V., Benza T.N., Myronets V.I., Fedorov A.A., Malanchuk T.A. // Standards of practical skills in therapy. — Kyiv, 2005. — P. 132.
4. Ryabkina G.V., Heart rate variability / G.V.Ryabkina, A.V. Sobolev // Medicine. — M., 1998. — P.78 — 82.

5. Amosova E.N. Heart rate variability and its relationship with the functional state of left ventricular myocardium in patients with coronary artery disease with initial heart failure. / E.N. Amosova, M.P. Boychak, L.L. Sidorov // Heart and vessels. — 2003 №4 — pp 88 — 95.
6. Shilov A.M., Melnyk M.V., Sinodze I.D. Diagnosis, prevention and treatment of syndrome long QT interval. // Methodical recommendations. — Moscow, 2001. — P. 28.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МАШИНИСТОВ ЭЛЕКТРОПОЕЗДОВ МЕТРОПОЛИТЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УЧАСТИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ПРОЦЕССЕ

Думка И.В., Квитка Н.И.

В статье представлены вопросы влияния неблагоприятных факторов производственной среды на организм машинистов электропоездов метрополитена. Среди неблагоприятных производственных факторов основными являются: шум и вибрация, нервно-эмоциональное перенапряжение, стрессы, вынужденная рабочая поза, гиподинамия, неблагоприятный микроклимат, полное или частичное отсутствие естественного освещения, резкие перепады освещения. Эти факторы наиболее достоверно приводят к срыву механизмов адаптации и возникновению патологических отклонений от нормы у машинистов электропоездов. При анализе результатов суточного мониторинга электрокардиограммы у 28 обследуемых сделан вывод о вегетативном дисбалансе за счет преобладания тонуса симпатической нервной системы, что может быть риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Заболеваемость машинистов электропоездов метрополитена требует дальнейшего изучения и решения вопросов по улучшению условий труда, разработки

мероприятий профилактики и коррекции выявленных патологических отклонений и заболеваний внутренних органов.

Ключевые слова: вредные условия труда, производственный процесс, влияние на организм, суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления.

Summary

PECULIARITIES OF DATA CHANGES IN DAILY MONITORING OF ELECTROCARDIOGRAM AND BLOOD PRESSURE OF SUBWAY TRAIN DRIVERS DEPENDING ON THE PARTICIPATION IN WORKING PROCESS

Dumka I.V., Kvitka M.I.

The article presents the issues of the impact of favorable factors of working environment on organisms of subway train drivers. The main unfavorable factors of this occupation are: noise and vibration, nervous and emotional strains, stress, forced labour posture, hypodynamia (physical inactivity), total or partial lack of lighting, rapid changes of illumination. These factors most reliably lead to the disruption of the mechanisms of adaptation and formation of pathological abnormalities in train drivers. According to the results of daily monitoring of the electrocardiogram in 28 surveyed people, it is predominance of the nervous system, which could be a risk for cardiovascular disease. Sick rate of subway train driver needs further investigations and resolutions of issues to improve the development of preventive measures and correction of abnormalities and diseases of internal organs.

Keywords: шкідливі умови праці, виробничий процес, вплив на організм, добове моніторування електрокардіограми та артеріального тиску.

Впервые поступила в редакцию 13.03.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК: 618.14-006.363.03-07-084

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ПРОФІЛАКТИКИ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЗА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИМИ ДАНИМИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Запорожченко М.Б., Танцюра О.М.

Одеський національний медичний університет; marinemare@mail.ru

Метою роботи було на основі аналізу даних клініко-анамнестичних методів дослідження у 112 жінок з діагностованою лейоміомою матки проліферативного типу вивчити ефективність застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу. Встановлено, що проблема низької ефективності профілактичних заходів лейоміоми матки пов'язана з відсутністю її етіологічної направленості, недостатнього розуміння ключових механізмів утворення пухлинного процесу та його росту як мультифакторної патології. Профілактика виникнення та росту лейоміоми, особливо проліферативного типу, повинна бути патогенетично обґрунтованою і базуватись на клініко-анамнестичних даних.

Ключові слова: лейоміома матки, жінки репродуктивного віку, комплекс профілактики.

Вступ

В літературі широко обговорюється тема "чи можлива профілактика лейоміоми (міоми) матки в загалі та її ефективність". Виникнення цього питання є правомірним і має пояснення. Багаточисельні наукові дослідження підтверджують багатофакторність етіологічних чинників та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини матки [1, 3].

На теперішній час немає єдиного алгоритму діагностики, профілактики, терапевтичної тактики ведення хворих з лейоміомою матки та сумісною їй патологією [4].

В літературі не існує єдиної точки зору щодо тригерних чинників виникнення та росту вузлів матки. Переважна більшість відомих теорій цього захворювання набуває першочергового значення або викликає сумнів [1, 5].

Сучасні, більш глибокі дослідження на молекулярно-генетичному, лабораторному рівні постійно досконалюються.

Дуже важливим підґрунтям для патогенетичного обґрунтування комплексу

профілактики лейоміоми матки проліферативного типу у жінок репродуктивного віку є дослідження клініко-анамнестичних особливостей, які дають можливість зробити підхід до вибору профілактичних заходів суто індивідуальним і патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму [1, 2, 3, 4, 5].

Мета: На основі аналізу даних клініко-анамнестичних методів дослідження вивчити ефективність патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу високого ступеня проліферації у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи

Аналіз ефективності профілактики лейоміоми матки проведено у 112 жінок репродуктивного віку з діагностованою лейоміомою матки проліферативного типу високого ступеня проліферації, які були поділені на групи: 56 хворих (група Б), які отримували загальноприйнятій комплекс профілактики згідно наказів

МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р. “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”, і 56 (група В) — хворі, які отримували патогенетично обґрунтований комплекс профілактики.

Патогенетично обґрунтований комплекс профілактики лейоміоми матки проліферативного типу носить суцільно індивідуальний характер і полягає у наступному:

- активний здоровий спосіб життя, культура харчування (вживання в достатній кількості овочів, фруктів, продуктів рослинного походження), що сприятиме антиоксидантному ефекту та вітамінотерапії;
- вживання щодобово від 1,5 до 2,0 л рідини, що сприятиме профілактиці згущення крові;
- збалансоване харчування з дозованим вмістом вітамінів С, А, Е, В6, В12, макро-, мікроелементів (кальцій, магній, марганець, цинк, залізо) з метою профілактики порушень вуглеводного, ліпідного обміну, ожиріння, антиоксидантного захисту;
- профілактика інфекційних процесів статевих органів та сечовивідної системи, в тому числі захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), особливо вірусної та мікоплазмової етіології (особиста гігієна, упорядковане статеве життя);
- виключення абортів та запобігання різновидних травм матки під час абортів, пологів, діагностичних виш-

крібань стінок порожнини матки);

- своєчасна корекція гормональних дисфункцій;
- етіопатогенетичне лікування і профілактика гінекологічних захворювань, запальних (інфекційних) захворювань, в тому числі ЗПСШ;
- своєчасна реалізація репродуктивної функції.
- за наявності вузлів на матці показано онкопрофогляди та УЗД кожні 6 місяців, фітотерапія, терапія негормональними та гормональними препаратами.

Результати та їх обговорення

Показники ефективності патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу у жінок репродуктивного віку з високим ступенем проліферації за даними анамнезу та клінічними проявами представлені у таблиці 1.

В наслідок застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу високого ступеня проліферації у жінок репродуктивного віку частка небажаної дії анамнестичних факторів у групі В була у середньому у 2,5 рази меншою по відношенню до групи пацієнток, які отримували стандартну терапію (різниця достовірна — $p < 0,01$), частота екстрагенітальної патології — 1,9 рази ($p < 0,01$), порушення менструальної функції — 1,8 рази ($p < 0,01$), больовий синдром, який не пов'язаний з менструацією — у 1,7 ($p < 0,001$), а частота

Таблиця 1

Ефективність патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу з високим ступенем ризику проліферації у жінок репродуктивного віку за даними анамнезу та клінічними проявами

Показники	Різниця, у скільки разів
Небажаної анамнестичні фактори	2,5**
Екстрагенітальна патологія	1,9**
Порушення менструальної функції	1,8**
Больовий синдром, який не пов'язаний з менструацією	1,7***
Гінекологічна патологія	2,1**

Примітки: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ до групи Б.

гінекологічної патології зменшилась у 2,1 рази ($p < 0,01$).

Висновки

1. Проблема низької ефективності профілактичних заходів лейоміоми матки пов'язана з відсутністю її етіологічної направленості, недостатнього розуміння ключових механізмів утворення пухлинного процесу та його росту як мультифакторної патології.
2. Профілактика виникнення та росту лейоміоми, особливо проліферативного типу, повинна бути патогенетично обґрунтованою і базуватись на клініко-анамнестичних даних.
3. Отримані дані достовірно підтверджують ефективність патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики лейоміоми матки проліферативного типу з високою ступінню ризику проліферації у жінок репродуктивного віку та дозволяють рекомендувати його для застосування у практичній медицині.

Література

1. Бизова Т. Е. Сучасні уявлення про патогенез лейоміоми матки / Т. Е. Бизова, О. Ю. Севостьянова // Вісник укр. мед. науки. — 2008. — №2. — С. 34 -38.
2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предективной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — Спб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.
3. Ищенко А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. — М: Издательский дом Видар, 2010. — С. 6-9, 19-27.
4. Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки / Т.Е. Самойлова / Лечащий врач. — 2010. — №3. — С. 53-60.
5. Willian H.P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas / H.P. Willian / Fertil Steril. — 2007. — V. 87. — P. 725-736.

References

1. Bizova T. E., Sevost'anova O. Y. Modern representations about a pathogeny of the leiomyoma uterus. Visnik ukr. med. nauki 2008; 2: 34 -38.

2. Baranov V.S. Geneticheskiy pasport — osnova individualnoy i predektivnoy medecini [Genetic passport — the basis of individual and predektivnoy medicine]. Cant Petersburg, Publishing N-L, 2009. 528 p.
3. Ischenko A.I., Botvin M.A., Lachinskiy B.I. Mioma matki: etiologia, patogenes, diagnostika, lechenie [Uterus myoma: an aetiology, a pathogeny, diagnostics, treatment]. M: Izdatel'skiy dom Vidar, 2010 : 6-9, 19-27.
4. Samoilova T.E. Not Operative methods of treatment of the myoma of a uterus. Lechaschiy vrach 2010; 3: 53-60.
5. Willian H.P. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. Fertil Steril 2007; 87: 725-736.

Резюме

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ
ОБОСНОВАННОГО КОМПЛЕКСА
ПРОФИЛАКТИКИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ
ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ТИПА ВЫСОКОЙ
СТЕПЕНИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПО
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМ
ДАНЫМ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Запорожченко М.Б., Танцюра Е.М.

Целью работы было на основе анализа данных клинико-анамнестических методов исследования у 112 женщин с диагнозом лейоміоми матки проліферативного типа изучить эффективность применения патогенетически обоснованного комплекса профилактики лейоміоми матки проліферативного типа. Установлено, что проблема низкой эффективности профилактических мероприятий лейоміоми матки связана с отсутствием ее этиологической направленности, недостаточного понимания ключевых механизмов образования опухолевого процесса и его роста как мультифакторной патологии. Профилактика возникновения и роста лейоміоми, особенно проліферативного типа, должна быть патогенетически обоснована и базироваться на клинико-анамнестических данных.

Ключевые слова: лейоміома матки, женщины репродуктивного возраста, комплекс профилактики.

Summary

EFFICACY PATHOGENETIC A WELL-FOUNDED COMPLEX OF PREVENTIVE MAINTENANCE LEIOMYOMA OF UTERUS PROLIFERATIVE TYPE OF HIGH DEGREE PROLIFERATION ON CLINICO-ANAMNESTIC OF THE DATA AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Zaporozhchenko M.B., Tantsjura E.M.

The work purpose was on the basis of the analysis yielded clinico-anamnesic methods of research at 112 women with the diagnosis leiomyoma of uterus proliferative type to study efficacy of application pathogenetic a well-founded complex of preventive maintenance of the leiomyoma of uterus proliferative type. It is positioned that

the problem of low efficacy of preventive actions of the leiomyoma of uterus is bound to its absence aetiology orientations, insufficient understanding of key mechanisms of formation of tumoral process and its growth as multifactor pathology. Preventive maintenance of occurrence and leiomyoma growth, especially proliferative type, should be pathogenetic is proved and base on clinico-anamnesic the data.

Keywords: *leiomyoma of uterus, women of reproductive age, preventive maintenance complex.*

Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.61-008.64-07

ЛИПОКАЛИН КАК ИНФОРМАТИВНЫЙ БИОМАРКЕР ПРИ ОСТРОМ ПОРАЖЕНИИ ПОЧЕК

Квасневский А.Я.

Клиника урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона, Одесса; e-mail: maxima_1989@mail.ru

Число зарегистрированных случаев острого поражения почек (ОПП) среди населения во всем мире прогрессивно нарастает, а летальность, даже в стационарах, составляет 15-74 %. Отсутствие ранних и высокочувствительных биомаркеров служит препятствием для выработки единых подходов к решению задач диагностики, прогнозирования дальнейшего течения и обоснованного выбора схем лечения пациентов с признаками ОПП. Поэтому целью исследования было изучение уровня выведения с мочой липокалина-2 (связанного с желатиназой нейтрофилов липокалина (NGAL) у 150 стационарных больных с разными видами почечной патологии (1-мочекаменная болезнь, 2-доброкачественные и 3-злокачественные опухоли мочевыделительной системы), сопоставление полученных данных с традиционными показателями (уровень креатинина в моче — CRU и скорость клубочковой фильтрации — GFR) для решения вопроса о целесообразности использования NGAL как раннего биомаркера в нефрологической клинике. Исследования показали, что уровни NGAL в моче изменялись в широком диапазоне величин, превышая по средним значениям контроль в 11,6 (2), 13,1 (1) и 55,1 (3) раза. При этом степень клинических проявлений ОПП и нарастание уровня NGAL в моче коррелировали между собой. При этом изменения традиционных маркеров ОПП, CRU и GFR, совпадали по направленности изменений, но отставали по времени появления сдвигов. Сделан вывод об информативности NGAL как биомаркера ОПП, особенно в сочетании с классическими показателями. Необходимы дальнейшие исследования для углубления и дифференциации данных в зависимости от особенностей этиопатогенеза конкретного вида основной патологии.

Ключевые слова: *острое поражение почек, диагностика, липокалин, креатинин, скорость клубочковой фильтрации как биомаркеры*

Актуальность темы

Острое поражение почек (ОПП) или англ.: *acute kidney injury* (AKI), ранее известное как острая почечная недостаточность (ОПН), в течение последнего десятилетия находится в центре интересов широкого круга клиницистов, патофизиологов, морфологов и экспериментаторов и является объектом глубокого анализа в ряде монографий и обзоров [1-5]. Это в значительной мере обусловлено тем обстоятельством, что число зарегистрированных случаев ОПП в стационарах, среди населения в целом в во всем мире прогрессивно нарастает [6]. Прогноз выздоровления пациентов при развитии ОПП резко ухудшается, а летальность даже в стационарах и сейчас составляет 15-74 % [7]. Положение усложняется тем, что диагноз этого сложного и грозного заболевания ставится достаточно часто не только у нефрологических больных. Авторы справедливо связывают с ростом ОПП ряд типичных факторов, способствующих развитию ОПН. Среди них такие, как сепсис, серьезные операции, застойная сердечная недостаточность, более старший возраст и сопутствующие заболевания (протеинурия, диабет, ожирение, расширение приема привычного списка лекарств), которые либо непосредственно нефротоксичны или могут снизить порог развития и поддержания ОПП [8-10]. Эта многоплановая междисциплинарная проблема продолжает привлекать к себе внимание исследователей, открывая все новые не изученные аспекты.

По оценкам специалистов, в литературе существует более 30 определенных ОПП и ОПН [11], что, наряду с отсутствием ранних и высокочувствительных биомаркеров, служит препятствием для выработки единых подходов к решению задач диагностики, прогнозирования дальнейшего течения и обоснованного выбора схем лечения пациентов с признаками ОПП.

Традиционно применяемые показатели недостаточно информативны и

характеризуются длительным (для оказания неотложной помощи) латентным периодом своего появления [12]. Поэтому большинство авторов справедливо считает, что поиск и внедрение в клиническую практику новых биомаркеров для выявления и оценки риска развития ОПП относится к числу приоритетных проблем современной нефрологии [13, 14].

Разработка и построение новой классификации ОПП в 2002-2004 гг., углубленный анализ результатов мониторинговых и эпидемиологических исследований, позволили критически пересмотреть существующий арсенал методов лабораторной диагностики этого опасного состояния и выявить его слабые стороны [15]. Среди кандидатов и уже достаточно успешно применяемых биомаркеров выделяют связанный с желатиназой нейтрофилов липокалин-2 (NGAL) [16]. Он принадлежит суперсемейству липокалинов, небольших внеклеточных белков, характеризующихся своей способностью связывать малые гидрофобные молекулы, такие как ретинол. NGAL обычно экспрессируется в очень низких концентрациях во многих тканях человека, включая почки, легкие, кишечник. Из-за небольшого размера и относительно высокой устойчивости к действию протеиназ в экстрацеллюлярном пространстве NGAL секретируется и может быть измерен в моче, что делает его ранним маркером различных видов патологии почек. В моче NGAL детектируют как свободную молекулу, так и в комплексе с MMP-9. В моче липокалин-2 появляется, как правило, только при повреждении проксимальных канальцев за счет роста его синтеза *de novo* в дистальных отделах нефрона, что и происходит при ОПП. Однако, существуют и его другие источники, поскольку NGAL, хотя и в незначительных количествах, синтезируется в печени, легких и других органах и тканях. Поэтому в проблеме использования липокалина в качестве раннего биомаркера ОПП остаются многие нерешенные вопросы, что требует

дальнейшего набора клинического материала, осмысления и интерпретации полученных данных.

Поэтому **целью настоящего исследования** было сопоставление данных лабораторных исследований у стационарных больных для решения вопроса о возможном использовании показателя уровня липокалина-2 в моче в качестве интегрального, высокочувствительного раннего биомаркера ОПП в нефрологической и урологической практике.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 150 больных, находящихся на стационарном лечении в клинике урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона МО Украины, с наиболее типичными для нефроурологической практики диагнозами. Распределение обследованных по группам заболеваний и возрасту представлены в табл. 1.

Как видно из табличных данных, возрастной состав больных весьма неоднороден. Причем, только 9,2 % всех больных были в возрасте до 50 лет. В группе пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) таких было 37,4 %, в группе больных с доброкачественными опухолями почек и мочевыводящих путей (ДОП) все наблюдавшиеся пациенты были в возрасте свыше 70 лет, а в группе больных со злокачественными опухолями почек (ЗОП) их было только 17,7 %. Возраст лиц контрольной группы не превышал 40 лет. Далее по тексту: 1-я группа – больные МКБ, 2-я – ДОП; 3-я – ЗОП и 4-я – контроль.

Параллельно с ведением истории болезни, у каждого больного подробно фиксировали клинические проявления заболевания, влияние проводимых хирургических вмешательств и лекарственной терапии на показатели функционального состояния организма для сопоставления с результатами лабораторных исследований. У всех больных в динамике наблюдений проводили

общий анализ крови и мочи по традиционной схеме [17]. При этом наибольшее внимание уделяли традиционным и наиболее универсальным биомаркерам функционального состояния почек — уровню креатинина в моче (CRU), а также результатам расчета скорости клубочковой фильтрации (GFR). В качестве одного из новых и перспективных биомаркеров, имеющего важное диагностическое, патогенетическое и прогностическое значение для раннего обнаружения ОПП и хронической болезни почек (ХБП) [18-20], использовали показатель содержания липокалина-2 (связанного с желатиной нейтрофилов липокалина — NGAL) в моче, который определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью набора фирмы “Hycult Biotech” (Нидерланды) на анализаторе RT — 2100C “Rayto” (Япония). Перемешивание и термостатирование реагентов проводили в шейкере-инкубаторе – ELMI Sky line Shaker ST-3 (Латвия). Для центрифугирования образцов использовали центрифугу 5415R «Eppendorf» (Германия), для промывания планшетов – устройство отмывки иммунологических планшетов автоматическое MB-350 фирмы “Technoform Bautec” (Германия). Статистическую обработку данных проводили методами вариационного и корреляционного анализа с использованием *t*-критерия Стюдента, непараметрических критериев χ^2 , Пирсона и Вилкоксона [21].

Результаты исследований и их обсуждение

Поскольку до сего времени доминирующими показателями в диагностике ОПП являются именно CRU и GFR, уже на первом этапе работы содержание липокалина-2 в моче сравнивали с этими показателями. При этом учитывался тот факт, что именно по их отклонению от нормы диагностируют начальные проявления ОПП и ХБП [22]. Полученные данные суммированы в табл. 2.

Как видно из представленных в таб-

лице данных, средние значения уровней CRU у обследованных пациентов всех групп были на достаточно высоком уровне с тенденцией к относительному снижению у больных 3-й группы ($p < 0,05$). Значения GFR и NGAL у пациентов всех групп также достоверно отличались от контроля ($p < 0,05$). Однако, если показатели CRU и GFR находились в пределах диапазона

допустимых норм, то уровни NGAL в моче изменялись в широком диапазоне величин, что позволило (с учетом клинического статуса больных) подразделить полученные величины на 3 группы: низкий (0-30 нг/мл), средний (31-100 нг/мл) и высокий (> 100 нг/мл). Характер распределения больных разных групп по уровню NGAL в моче может быть прослежен по данным, приведенным на рис. 1.

Как видно из представленных на рисунке данных, распределение больных в группах в зависимости от уровня выделения липокалина с мочой существенно отличаются между собой. Причем, наиболее значительные изменения, по сравнению с контрольной группой, установлены среди больных с диагнозом ЗОП.

Особенно показательны данные при сопоставлении суммарного количества больных с высокими и средними уровнями NGAL в моче. По этому критерию они соотносились как 1,2:1,0:3,3, т.е., число таких больных в группе ЗОП было в 3,3 раза больше, чем в группе ДОП. В контрольной группе у 100 % обследованных уровни липокалина-2 в моче не превышали значения нормы (0-20,0 нг/мл).

Необходимо отметить, что оценить

Таблица 1.
Распределение обследованных по возрастным группам

Группа больных*	Число лиц в группе	Возраст в годах, % в группе							
		До 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 80
1. МКБ	48	-	21,0	15,9	10,5	-	26,5	26,5	-
2. ДОП	42	-	-	-	-	-	-	82,4	17,6
3. ЗОП	40	-	-	5,9	11,8	23,5	41,2	17,6	-
4. Контроль	20	15,0	65,0	20,0	-	-	-	-	-

Примечание: * — МКБ – мочекаменная болезнь; ДОП – доброкачественные опухоли почек; ЗОП – злокачественные опухоли почек

Таблица 2.
Уровни экскреции NGAL с мочой у больных с разными видами патологии почек в сопоставлении с показателями CRU и SGF

Группа больных	Показатели, значения		
	NGAL, нг/мл	CRU, ммоль/л	GFR, мл/мин
МКБ	100,7 ± 17,4	2,6 ± 0,18	100,9 ± 6,2
ДОП	89,5 ± 14,6	3,2 ± 0,21	98,7 ± 4,9
ЗОП	424,6 ± 29,3	1,9 ± 0,17	104,3 ± 7,5
Контроль	7,7 ± 0,46	2,4 ± 0,09	137,6 ± 5,8

Примечания: NGAL – липокалин-2; CRU – креатинин в моче; GFR – скорость клубочковой фильтрации

подобное распределение в группах по показателям CRU и GFR оказалось намного сложнее, поскольку число больных в возрасте старше 60 лет в 1-й группе составило 53,0 %, в 3-й – 58,0 и во 2-й – 100 %. Между тем, известно [23], что в возрасте свыше 40 лет темп снижения GFR составляет 1 % в год, т.е., к 80 годам жизни данный показатель снижается вдвое. Такое положение может приводить как к агравированным оценкам степени риска развития угрожающих состояний, так и к недоучету опасности, тем более, что степень изменений этих показателей в целом по группе изменялась не столь значительно. Эти положения наглядно иллюстрируются данными, приведенными на рис. 2.

Из представленных на рисунке данных отчетливо прослеживаются две тенденции: изменения показателя CRU более лабильны, чем GFR, а изменения оцениваемых величин по отношению к контролю более информативны, чем их соотношения между сравниваемыми группами больных.

В этом плане следует подчеркнуть высокую информативность в качестве биомаркера, как непосредственно определяемых значений содержания NGAL в моче, так и соответствующих соотно-

шений по группам, даже в абсолютном выражении. Так, например, соотношение средних значений $NGAL_{ЗОП} / NGAL_{К}$ составляло 55,1 (рост показателя в 55 раз), тогда по другим группам больных (с ДОП и МКБ) рассматриваемые биомаркеры были на уровне 11,6 и 13, 1, соответственно. Величины межгрупповых соотношений между рассматриваемыми классами заболеваний по средним значениям $NGAL$ изменялись незначительно (от 1,1 до 4,7), что оказалось сопоставимым и с аналогичными соотношениями GFR (2,2 — 5,7). И только показатели межгрупповых соотношений CRU изменялись в более широком диапазоне значений (19,7 — 40,6). Другими словами, уровень креатинина в моче остается важным маркером острого поражения почек различной этиологии. В сочетании с показателями GFR и $NGAL$ он открывает широкие возможности для диагностики ОПП, оценки вида и тяжести поражения нефрологических больных.

Выводы

1. Проведены мониторинговые исследования уровня липокалина-2 ($NGAL$) в моче у находящихся на лечении в нефрологической клинике больных с основными видами почечной патологии (МКБ, ДОП, ЗОП), что позволило подтвердить гипотезу о возможности использования данного показателя в качестве информативного биомаркера для раннего выявления ОПП и его риска, уточнить ряд позиций по степени поражения и других дополнительных количественных соотношений.
2. В связи с мультимодальным характером синтеза $NGAL$ в почечном эпителии и нейтрофильных лейкоцитах остается актуальным сопоставление получаемой информации с величинами

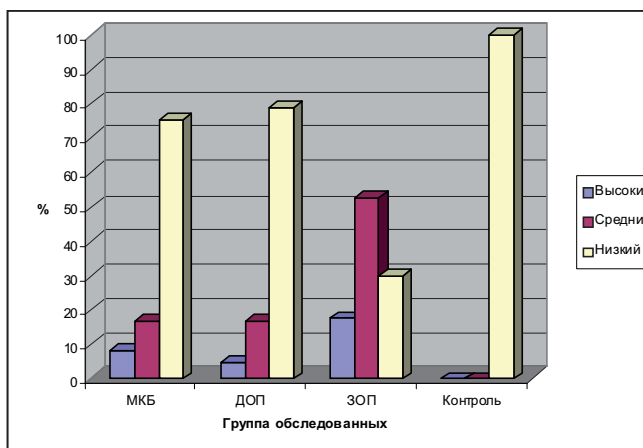


Рис. 1. Распределение больных в группах больных со злокачественными опухолями почек (ЗОП), доброкачественными опухолями (ДОП) и мочекаменной болезнью (МКБ) по уровню $NGAL$ в моче, в %

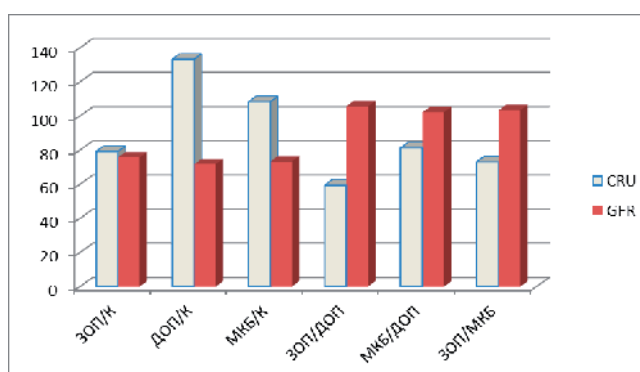


Рис. 2. Соотношения средних показателей содержания креатинина в моче (CRU) и скорости клубочковой фильтрации (GFR) в группах обследованных больных, в %

нами таких информативных традиционных биомаркеров, как CRU и GFR , хотя они оказались более инерционными и изменялись у большинства обследованных больных в меньшем диапазоне и, как правило, лишь после выраженного развития клинических признаков ОПП.

3. Необходимы дальнейшие углубленные исследования для выявления и конкретизации возможностей биомаркера $NGAL$ в нефрологической клинике.

Литература

1. Возіанов О.Ф. Гостра ниркова недостатність / О.Ф. Возіанов, А.Ш. Гоженко, О.С. Федорук. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. – 370 с.
2. Нефрология: уч. пособие для послевузовского образования / под ред. Г.М. Шилова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 696 с.

3. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study / Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. // *JAMA*, 2005. – Vol. 294. – Iss. 9. – P. 813–818.
4. Chronic Kidney Disease—definition, classification and prognosis: a KDIGO Controversies Conference reaches a consensus / Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. et al. // *Kidney Int.*, 2011. – Vol. 80. – Iss. 1. – P. 17-28.
5. Reichel R.R. Acute kidney injury: quoi de neuf? // *Ochsner J.*, 2014. – Vol.14. – Iss. 3. – P. 359-368.
6. Siew E.D. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? / E.D. Siew, A. Davenport // *Kidney Int.*, 2015. – Vol. 87. – Iss.1. – P. 46-61.
7. Pфncio L. The long-term outcome after acute kidney injury: a narrative review / L. Pфncio, A.L. Balbi, E.P. Rocha, D.B. Dias, D. Ponce / *J. Bras. Nefrol.*, 2015. – Vol. 37. – Iss.1. – P. 115-120.
8. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) / R. Bellomo, S. Auriemma, A. Fabbri et al. // *Int. J. Artif. Organs*, 2008. – Vol. 31. – Vol. 2. – P. 166–178.
9. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function / E.D. Siew, L.B. Ware, A. Bian. et al. // *Kidney Int.*, 2013. – Vol. 84, — No. 4, — P. 786-794.
10. Snarska K.K. Acute kidney injury in patients with acute respiratory distress [Article in Polish] / K.K. Snarska, K. Sejnota, H. Bachyrzewska-Gajewska, J. Maiyszko // *Przegl. Lek.*, 2014. – Vol. 71. – No. 8. – P. 423-429.
11. Bellomo R. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Critical care*. – 2004. – T. 8. – №. 4. – P. R204-R212.
12. Ricci Z. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria / Z. Ricci, D.N. Cruz, C. Ronco // *Nat. Rev. Nephrol.*, 2011. – Vol. 7. – No. 4. — P. 201-208.
13. Glomerular and Tubular Damage Markers Are Elevated in Patients With Diabetes / F.L. Nauta, W.E. Boertien, S.J.L. Bakker et al. // *Diabetes Care*, 2011. – Vol. 34. – No. 10. — P. 975–981,
14. Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP and NGAL as predictors of early renal allograft function / J. Pajek, A. Љkoberne, K. Љosterii et al. // *BMC Nephrology*, 2014. – Vol. 15. – No. 1. — P. 117-124.
15. Fujii T. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients / T. Fujii, S. Uchino, M. Takinami, R. Bellomo // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014. – Vol. 9. – Iss. 5. – P. 848-854.
16. Haase, M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan et al. // *American Journal of Kidney Diseases*, 2009. – Vol. 54. – Iss. 6. – P. 1012-1024.
17. Справочник по лабораторным методам исследования / [Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др.]; под ред. Л. А. Даниловой – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
18. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans / Y. Wang, K.S. Lam, E.W. Kraegen et al. // *Clin. Chem.*, 2007. – Vol. 53. – No. 1. – P. 34-41.
19. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury / C. Liebetau, O. Dorr, H. Baumgarten et al. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2013. – Vol. 73. – No. 3. – P. 392-399.
20. Lipocalin-2 plasmatic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus / E. De la Chesnaye, L. Manuel-Apolinar, A. Zarate et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015. – Vol. 8. – Iss. 2. — P. 2853-2859.
21. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов – К., 2006. – 558 с.
22. Siew ED. Biological markers of acute kidney injury / E.D. Siew, L.B. Ware, T.A. Ikizler // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011. – Vol. 22: 810–820.
23. Waldfahrer F. Management of patients with risk factors / Frank Waldfahrer // *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head — Neck Surg.*, 2013. — No. 12. – Doc. 02. – 46 p. DOI: 10.3205/cto000094

Резюме

**ЛІПОКАЛІН ЯК ІНФОРМАТИВНИЙ
БІОМАРКЕР ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ
НИРОК**

Кваснєвський А.Я.

Число зареєстрованих випадків гострого ураження нирок (ГУН) серед населення в усьому світі прогресивно наростає, а летальність, навіть у стаціонарах, становить 15-74 %. Відсутність ранніх і високочутливих біомаркерів служить перешкодою для вироблення єдиних підходів до вирішення завдань діагностики, прогнозування подальшого перебігу і обґрунтованого вибору схем лікування пацієнтів з ознаками ГУН. Тому метою дослідження було вивчення рівня виведення із сечею ліпокаліна-2 (пов'язаного з желатиназою нейтрофілів ліпокаліна (NGAL) у 150 стаціонарних хворих з різними видами ниркової патології (1-сечокам'яна хвороба, 2-доброякісні та 3-злоякісні пухлини сечовивідної системи), зіставлення отриманих даних з традиційними показниками (рівень креатиніну в сечі — CRU та швидкість клубочкової фільтрації — GFR) для вирішення питання про доцільність використання NGAL як раннього біомаркера в нефрологічній клініці. Дослідження показали, що рівні NGAL в сечі змінювалися в широкому діапазоні величин, перевищуючи за середнім значенням контроль у 11,6 (2), 13,1 (1) і 55,1 (3) рази. При цьому ступінь клінічних проявів ГУН і наростання рівня NGAL в сечі корелювали між собою. В той же час зміни традиційних маркерів ГУН, CRU і GFR, збігалися за спрямованістю змін, але відставали за часом появи відповідних зрушень. Зроблено висновок про інформативність NGAL як біомаркера ГУН, особливо в поєднанні з класичними показниками. Необхідні подальші дослідження для поглиблення і диференціації даних в залежності від особливостей етіопатогенезу конкретного виду основної ниркової патології.

Ключові слова: *гостре ураження нирок, діагностика, ліпокалін, креатинин, швидкість клубочкової фільтрації як біомаркери*

Summary

**LIPOCALIN AS AN INFORMATIVE
BIOMARKER IN ACUTE KIDNEY INJURY**

Kvasnevsky A. Ya.

The number of reported cases of acute kidney injuries (AKI) of the population is growing worldwide progressively and mortality even in clinics is up to 15-74 %. The question of early and highly sensitive biomarkers is an obstacle for the development of common approaches to solving problems of diagnostics, forecasting future therapy and informed choice of treatment schemes of patients with signs of AKI. Therefore, the aim of the study was to examine the level of urinary excretion of lipocalin-2 (neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in 150 hospitalized patients with different types of renal disease (1. urolithiasis, 2. non malignant and 3. malignant tumors of the urinary system) in comparison with traditional indices (the urine creatinine level — CRU and glomerular filtration rate — GFR) to decide on the advisability of NGAL using as an early biomarker of AKI in the nephrology clinic. Studies have shown that the levels of NGAL in urine vary widely values exceeding the average values for control in 11.6 (2) 13.1 (1), and 55.1 (3) times, accordingly. The degree of AKI clinical manifestations and increased urinary NGAL level correlate each other. At the same time the traditional AKI markers (CRU and GFR) changes coincides with the direction of dynamic, but dismissed in the time of the symptoms occurrence. The conclusion was made of the informativeness of NGAL as a biomarker of AKI, especially in combination with classical indices. There are required more complex studies to deep and differentiate the data depending on the specific features of etiopathogenesis type of underlying nephropathies.

Keywords: *acute kidney injury diagnostics, lipocalin, creatinine, glomerular filtration rate as biomarkers*

*Впервые поступила в редакцию 17.05.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.9-056.7]-085:575.191

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТЕТАЗИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Бондар В.М., Чернишова К.С.

Одеський національний медичний університет
k.chernyshova-md@yandex.ru

Представлені результати аналізу розподілу генотипів і алелей поліморфізмів Т (-786) С і G894Т гена ендотеліальної NO-синтетази (eNOS) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в залежності від наявності або відсутності метаболічного синдрому (МС) в популяції південного регіону України. При вивченні поліморфізму Т (-786) С гена eNOS не виявлено асоціації з АГ і МС в даній популяції, наявність МС достовірно не вплинула на розподіл частот даного поліморфізму. При вивченні поліморфізму G894Т гена eNOS була виявлена асоціація даного поліморфізму з АГ при наявності супутнього МС. Отримані результати можуть бути використані в якості діагностичних та прогностичних маркерів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, NO-синтетаза, поліморфізм, метаболічний синдром

Вступ

За даними численних досліджень, ендотеліальна дисфункція (ЕД), артеріальна гіпертензія (АГ) та метаболічний синдром (МС, зокрема, інсулінорезистентність) є тісно асоційованими станами, що формують «порочне коло» [1, 2]. Проте зміни ендотеліальної регуляції судинного тону у хворих АГ далеко не однозначні [3, 4]. Окрім наявності ЕД при ізольованій АГ, безперечно значна роль інсулінопосередкованої дисфункції ендотелію при МС. Питання про особливості взаємозв'язку інсулінорезистентності при МС та ЕД досі залишається дискусійним [5, 6].

ЕД є раннім проявом метаболічної та кардіоваскулярної патології, що може мати несприятливе прогностичне значення, але, незважаючи на наявність безлічі досліджень з проблеми ЕД при АГ і МС, причинно-наслідкові зв'язки цих процесів до теперішнього часу залишаються до кінця нез'ясованими [7].

При вивченні рівня маркерів ЕД встановлено, що дані показники були достовірно вище у осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ [8-10]. Описано

декілька механізмів розвитку ЕД. Один з них — конкурентне пригнічення і/або зниження активності ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), за допомогою яких синтезується NO [9].

Значення гена eNOS у розвитку АГ підтверджується тим, що у мишей із зруйнованими генами eNOS відзначають більш високий рівень АТ, ніж у контрольних [11]. Пригнічення eNOS призводить до збільшення артеріального тиску, як у людей, так і в експерименті, а підвищена експресія гена eNOS викликає розвиток гіпотензії. Введення гена eNOS покращує функцію ендотелію і ендотеліозалежну вазодилатацію як *in vitro*, так *in vivo* [9, 12].

Ген eNOS локалізований в 7-й хромосомі (7q35-36) і складається з 26 екзонів [13]. В екзонах та інтронах гена eNOS виявлено декілька поліморфних ділянок, серед яких найбільш значущими є поліморфізм G894Т (Glu298Asp) 7-го екзона і поліморфізм Т(-786)С промотора гена eNOS. Останній поліморфізм, за сучасними даними, більшою мірою асоційований зі спазмом коронарних судин і різними формами ІХС [14,

15]. Заміна азотистої основи тиміну (Т) на цитозин (С) в 5'-кінці гена NOS3 призводить до значного пригнічення промоторної активності гена і відповідно до зниження синтезу ендотеліального NO. У сучасній літературі показано, що у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) в 3 рази частіше, ніж у здорових донорів, виявляли гомозиготи з патологічним генотипом СС промотора гена NOS3, що вказує на роль поліморфізму Т(-786)С в патогенезі ГКС, особливо у чоловіків з передчасним розвитком атеросклерозу [14].

Поліморфізм G894Т екзону 7 гена eNOS є структурним і полягає в трансверсії G/Т в позиції 894 нуклеотидної послідовності гена eNOS, що призводить до заміни глутаміну аспарагіном в 298-й позиції [12, 16]. За даними метааналізу 26 досліджень залежності різних поліморфізмів гена eNOS з наявністю АГ та ІХС, гомозиготи ТТ асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку цих захворювань [17]. Однак результати інших досліджень дуже суперечливі, залежать від етнічної приналежності, статі, особливостей перебігу АГ [18].

Наявність МС, в поняття якого входять інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, АГ і дисліпідемія, значно обтяжує перебіг АГ, ЕД і погіршує прогноз. Однак роль поліморфізмів Т(-786)С і G894Т гена eNOS при супутньому МС вивчена недостатньо.

Мета дослідження

Аналіз розподілу генотипів і алелей поліморфізмів Т (-786) С і G894Т гена eNOS у хворих АГ в залежності від наявності або відсутності МС в популяції південного регіону України, а також можливості використання даних поліморфізмів в якості діагностичних та прогностичних маркерів.

Матеріали і методи

Нами були обстежені 68 хворих на АГ з МС, які склали основну групу, і 59 хворих АГ без МС, які склали контрольну

групу. Хворі обох груп були порівнянні за статтю, віком, тривалістю та рівнем АГ та супутньої патології.

Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювався на підставі протоколу МОЗ України 2008 року і консенсусу ЄТК 2010 року. Для виявлення метаболічного синдрому користувалися критеріями IDF 2006.

Клініко-демографічна характеристика обстежуваних хворих представлена в таблиці 1.

Аналіз поліморфних маркерів гена eNOS проводився методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в умовах медичної лабораторії «Synevo» м.Одеси. Для детекції поліморфізму Т(-786)С гена eNOS використовували пару праймерів: сенс-праймер 5'-CAGATGACACAGAАСТАСАА-3' і анти-сенс-праймер 5'-GAGTCTGACAT-TAGGGTATCC-3'. Визначення поліморфізму G894Т гена eNOS здійснювалося за допомогою сенс-праймера 5'-GGCTGGACCCCAGGAAAC-3' і антисенс-праймера 5'-CCACCCAGTCA-ATCCCTTTG-3'. Достовірність відмінностей визначали з використанням критерію Фішера (ц емп). Достовірною різницею вважався критерій $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати проведеного дослідження представлені в таблиці 2. Як видно з представлених даних, генотип ТТ поліморфізму Т (-786) С гена eNOS («нормальна гомозигота») переважав як у групі хворих на АГ з МС, так і без нього, склав $(44,11 \pm 3,24) \%$ і $(46,22 \pm 3,35) \%$ відповідно. Різниця між групами була недостовірною ($p > 0,05$). В обох групах в меншому відсотку виявлено генотип СС поліморфізму Т (-786) С гена eNOS («патологічна гомозигота») — $(20,78 \pm 1,89) \%$ у хворих АГ з МС і $(17,23 \pm 1,69) \%$ у хворих АГ без МС, різниця між групами була недостовірною ($p > 0,05$). Генотип ТС у хворих обох груп за частотою зайняв проміжне положення і з недостовірною ($p > 0,05$) різницею

Клініко-демографічні показники обстежуваних хворих, (M ± m)

Показник	АГ с МС (N = 68)	АГ без МС (N = 59)
Середній вік (років)	50,6 ± 0,9	52,3 ± 1,1
Тривалість АГ (років)	6,3 ± 0,3	6,7 ± 0,3
САТ (мм рт ст)	157,8 ± 0,5	156,9 ± 0,6
ДАТ (мм рт ст)	93,0 ± 0,4	91,3 ± 0,4
ІМТ, кг/м ²	33,6 ± 0,2*	23,8 ± 0,3
Індекс НОМА, од.	5,2 ± 0,1*	2,6 ± 0,2

Примітка: САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ІМТ — індекс маси тіла.

* — достовірність відмінності показників ($p < 0,01$)

Порівняльний аналіз розподілу частоти генотипів і алелей поліморфізмів Т (-786) С і G894Т гена eNOS у хворих АГ при наявності та відсутності МС, (M ± m)

	АГ с МС (N = 68)		АГ без МС (N = 59)		Критерій Фішера	
	N	%	N	%	$\Phi_{\text{емп}}$	p
Поліморфний маркер Т (-786) С гена eNOS						
Генотипи						
ТТ	31	44,11±3,24	28	46,22±3,35	0,214	> 0,05
ТС	24	35,11±2,76	20	34,55±2,53	0,163	> 0,05
СС	13	20,78±1,89	11	17,23±1,69	0,073	> 0,05
Алелі						
Т	86	62,36±5,66	76	63,45±5,78	0,304	> 0,05
С	50	37,64±3,01	42	36,55±2,96	0,304	> 0,05
Поліморфний маркер G894Т гена eNOS						
Генотипи						
GG	8	12,59±1,26	15	27,58±2,65	1,995	<0,05
GT	28	41,17±3,12	29	49,15±3,05	0,174	> 0,05
TT	32	46,24±3,13	15	23,27±2,79	2,569	<0,01
Алелі						
G	44	32,35±2,83	58	49,15±3,16	1,933	<0,05
T	92	67,65±4,89	59	50,85±3,97	1,933	<0,05

між групами склав (35,11 ± 2,76) % і (34,55 ± 2,53) % відповідно. Частота алеля Т («нормального») як у групі хворих на АГ з МС, так і без МС перевищувала частоту алеля С («патологічного») в обстежуваних групах: (62,36 ± 5,66) % і (63,45 ± 5,78) % проти (37,64 ± 3,01) % і (36,55 ± 2,96) % відповідно, різниця між групами була недостовірною ($p > 0,05$). Таким чином, при вивченні поліморфізму Т (-786) С гена eNOS не виявлено асоціації з АГ і МС в даній популяції.

При аналізі розподілу генотипів і алелей поліморфізму G894Т гена eNOS було виявлено, що частота генотипу GG («нормальний генотип») у хворих АГ без МС достовірно ($p < 0,05$) перевищувала даний показник у хворих АГ з МС: (27,58

Таблиця 1 ± 2,65) % проти (12,59 ± 1,26) % відповідно. Крім того, у хворих АГ при наявності МС найбільш часто зустрічався «патологічний генотип» ТТ і був достовірно ($p < 0,01$) вище, в порівнянні з хворими АГ без МС: (46,24 ± 3,13) % проти (23,27 ± 2,79) % відповідно. Частота генотипу GT у хворих АГ з МС і без МС розподілилася таким чином: (41,17 ± 3,12) % проти (49,15 ± 3,05) % відповідно, різниця між групами була недостовірною

Таблиця 2

($p > 0,05$). Алель Т («патологічний») достовірно ($p < 0,05$) частіше зустрічався у хворих АГ при наявності МС: (67,65 ± 4,89) % проти (50,85 ± 3,97) % у хворих АГ без МС. Отримані дані свідчать про наявність асоціації генотипу ТТ і алеля Т поліморфізму G894Т гена eNOS з АГ і МС у цій популяції, що підтверджується іншими дослідженнями [19, 20].

Можливо, що висока частота «патологічного генотипу» ТТ і алеля Т поліморфізму G894Т гена eNOS при наявності супутнього МС пояснюється генетичною детермінованістю більш вираженої ЕД у хворих на АГ з МС, у порівнянні з ізольованою АГ, що вкотре підтверджує значимість ЕД в патогенезі даних захворювань.

Висновки

1. Частота алеля Т і «нормального генотипу» ТТ поліморфізму Т (-786) С гена eNOS як у групі хворих АГ з МС, так і без МС перевищувала частоту алеля С і генотипу СС в обстежуваних групах, при цьому наявність МС або відсутність МС достовірно не вплинуло ($p > 0,05$) на даний розподіл частот в досліджуваній популяції.
2. У групі хворих АГ з МС алель Т і «патологічний генотип» ТТ поліморфізму G894Т гена eNOS зустрічалися достовірно ($p < 0,01$) частіше, порівняно з хворими АГ без МС в досліджуваній популяції.
3. Поліморфізм G894Т гена eNOS може бути маркером формування МС у гіпертензивних пацієнтів.

Література

1. Luscher T.F. Endotheliumderived contracting factors / T.F. Luscher, C.M. Boulanger, Y. Dohi // *Hypertension*. – 1992. — Vol.2, № 2. – P.117-122.
2. Naruse M. Insulin resistance and vascular function / M. Naruse, A. Tanabe, S. Takagi // *Nippon Rinsho*. – 2000. — Vol.2, № 58. – P. 144-149.
3. Балахонова Т.В. Неінвазивне визначення функції ендотелію у хворих гіпертонічною хворобою в поєднанні з гіперхолестеринемією / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Аліджанова // *Тер. арх.* – 1998. -№ 4. – С.9-15.
4. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M. Vanhoutte // *J Hypertens Suppl*. – 1996. — Vol.5, № 14. – P. 83-93.
5. Cleland S.J. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S.J. Cleland, J.R. Petrie, S. Ueda // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 1998. — № 34. – P.175-184.
6. Satoh H. Metabolic syndrome is a significant and independent risk factor for increased arterial stiffness in Japanese subjects. / H. Satoh, R. Kishi, H. Tsutsui // *Hypertens Res.* – 2009.- №12.- P. 1067-1071
7. Taddei S. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei, A. Virdis, L. Ghiadoni // *Curr Opin Nephrol Hypertens*, — 1998. – Vol.7, №2. – P. 20-39.
8. Милославский Д.К. Генетичні маркери при есенціальній артеріальній гіпертензії, асоційованій з проявами метаболічного синдрому / Д.К. Милославский, І.А. Снігурська, О.Н. Литвинова, О.В. Мисниченко, Е.Н. Щенявська // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2010. — №2-3. – С.99-106.
9. Тихонова С. А. Поліморфізм гену ендотеліальної NO-синтази у чоловіків молодого віку з різними рівнями артеріального тиску і спадковим анемнезом по артеріальній гіпертензії / С. А. Тихонова, К. В. Литовкин // *Укр. кардіол. журнал.*— 2008.— № 5.— С. 53-57.
10. Сидорчук Л. П. Поліморфізм п'яти генів, комплекс інтима-медіа сонних артерій та ендотеліальна дисфункція у хворих на артеріальну гіпертензію / Л. П. Сидорчук // *Укр. тер. журнал.*—2009.— № 1.— С. 76-84.
11. Яковлева О.І. Поліморфізм гену ендотеліальної NO-синтази і структурно-функціональний стан великих судин у хворих гіпертонічною хворобою з гіпертрофією лівого шлуночка / О.І. Яковлева, І.В. Вахрамеева, В.І. Ларионова та ін. // *Арт. гіпертензія*. – 2005. – Т.11. – № 3. – С. 195-200.
12. Tuomo R. NOS3 Glu298Asp Genotype and blood pressure response to endurance training. The HERITAGE Family Study / R. Tuomo, R. Treva, Louis Pe'russe // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 885-889.
13. Marsden P.A. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. / P.A. Marsden, H.H. Heng, S.W. Scherer // *J. Biol. Chem.*-1993.- Vol. 268.- P. 17478-17488.
14. Casas J.P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J.P. Casas, L.E. Bautista, S.E. Humphries, A.D. Hingorani // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 1359-1365.
15. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of -786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia Text. / A. Seremak-Mrozikiewicz // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2011. — Vol.24, №3. — P.432-436.
16. Rossi G.P. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive

- patients / G.P. Rossi, S. Taddei, A. Viridis et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2003. – Vol. 41. – P. 938-945.
17. Niu W. Q. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang [et al.] // *J. Hum. Hypertens.*— 2009.—V. 23 (2).— P. 136–139.
 18. Sobstyl J. Analysis of association of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with myocardial infarction / J. Sobstyl, G. Dzida, A. Puzniak, J. Mosiewicz, J. Hanzlik // *Pol Merkur Lekarski.* – 2002. — № 13. – P. 10–13.
 19. Wolff B. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample / B. Wolff, H.J. Grabe, C. Schluter et al. // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 23(7). — P. 1361-1366.
 20. Khawaja M. R. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with essential hypertension in an adult Pakistani Pathan population / M. R. Khawaja, F. Taj, U. Ahmad et al. / *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 116(1). — P. 113-115.
- References**
1. Luscher T.F. Endotheliumderived contracting factors / T.F. Luscher, C.M. Boulanger, Y. Dohi // *Hypertension.* – 1992. — Vol.2, № 2. – P.117-122.
 2. Naruse M. Insulin resistance and vascular function / M. Naruse, A. Tanabe, S. Takagi // *Nippon Rinsho.* – 2000. — Vol.2, № 58. – P. 144-149.
 3. Balakhonova T.V. Pogorelov O.A., Alydzhanova H.H. 1998, “Non-invasive determination of endothelial function in patients with hypertension combined with hypercholesterolemia”, *Therapeutic archive*, № 4, pp. 9-15 (in Ukrainian).
 4. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M. Vanhoutte // *J Hypertens Suppl.* – 1996. — Vol.5, № 14. – P. 83-93.
 5. Cleland S.J. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S.J. Cleland, J.R. Petrie, S. Ueda // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 1998. — № 34. – P.175-184.
 6. Satoh H. Metabolic syndrome is a significant and independent risk factor for increased arterial stiffness in Japanese subjects. / H. Satoh, R. Kishi, H. Tsutsui // *Hypertens Res.*- 2009.- №12.- P. 1067–1071
 7. Taddei S. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni // *Curr Opin Nephrol Hypertens*, — 1998. – Vol.7, №2. – P. 20-39.
 8. Myloslavskiy D.K., Snihurska I.A., Litvinov O.N., Mysnychenko O.V., Schenyavska E.N. 2010, “Genetic markers in essential arterial hypertension associated with manifestations of metabolic syndrome”, *Medicine today and tomorrow*, №2-3, pp.99-106 (in Ukrainian).
 9. Tikhonova S.A., Lytovkyn K.V. 2008, “Gene polymorphism of endothelial NO-synthase in young men with different levels of blood pressure and hereditary anamnesis on hypertension”, *Ukrainian cardiologic magazine*, № 5, pp. 53-57 (in Ukrainian).
 10. Sydoruk L.P. 2009, “Polymorphism of five genes, complex intyma-media of carotid arteries and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension”, *Ukrainian therapeutic magazine*, № 1, pp. 76-84 (in Ukrainian).
 11. Yakovleva O.I., Vahrameeva I.V., Larionov V.I. 2005 “Gene polymorphism of endothelial NO-synthase and structural and functional status of large vessels in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy”, *Arterial hypertension*, V.11, № 3, pp. 195-200 (in Ukrainian).
 12. Tuomo R. NOS3 Glu298Asp Genotype and blood pressure response to endurance training. The HERITAGE Family Study / R. Tuomo, R. Treva, Louis Pe’russe // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 885-889.
 13. Marsden P.A. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. / P.A. Marsden, H.H. Heng, S.W. Scherer / *J. Biol. Chem.*-1993.- Vol. 268.- P. 17478–17488.
 14. Casas J.P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J.P. Casas, L.E. Bautista, S.E. Humphries, A.D. Hingorani // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1359–1365.
 15. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of -786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia *Text.* / A.

- Seremak-Mrozikiewicz // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2011. — Vol.24, №3. — P.432-436.
16. Rossi G.P. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G.P. Rossi, S. Taddei, A. Viridis et al. // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2003. — Vol. 41. — P. 938-945.
 17. Niu W. Q. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang [et al.] // J. Hum. Hypertens.— 2009.—V. 23 (2).— P. 136–139.
 18. Sobstyl J. Analysis of association of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with myocardial infraction / J. Sobstyl, G. Dzida, A. Puzniak, J. Mosiewicz, J. Hanzlik // Pol Merkur Lekarski. — 2002. — № 13. — P. 10–13.
 19. Wolff B. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample / B. Wolff, H.J. Grabe, C. Schluter et al. // Hypertension. — 2005. — Vol. 23(7). — P. 1361-1366.
 20. Khawaja M. R. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with essential hypertension in an adult Pakistani Pathan population / M. R. Khawaja, F. Taj, U. Ahmad et al. // Int. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 116(1). — P. 113-115.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТЕТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бондарь В.Н., Чернышова Е.С.

Представлены результаты анализа распределения генотипов и аллелей полиморфизмов T (-786) C и G894T гена эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома (МС) в популяции южного региона Украины. При изучении полиморфизма T (-786) C гена eNOS не обнаружено ассоциации с АГ и МС в данной популяции, наличие МС достоверно не повлияло на распределение частот данного полиморфизма. При изучении полиморфизма G894T гена eNOS была обнаружена ассоциация данного полиморфизма с АГ при наличии сопутствующего МС. Полученные результаты могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических маркеров.

ружено ассоциации с АГ и МС в данной популяции, наличие МС достоверно не повлияло на распределение частот данного полиморфизма. При изучении полиморфизма G894T гена eNOS была обнаружена ассоциация данного полиморфизма с АГ при наличии сопутствующего МС. Полученные результаты могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических маркеров.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, NO-синтетаза, полиморфизм, метаболический синдром

Summary

THE FEATURES OF DISTRIBUTION OF ENDOTHELIAL NO-SYNTHETASE GENE POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

Bondar V.N., Chernyshova E.S.

The results of analysis of the distribution of genotypes and alleles of polymorphisms T (-786) C and G894T of endothelial NO-synthetase (eNOS) in patients with arterial hypertension (AH), depending on the presence or absence of metabolic syndrome (MS) in the population of the southern region of Ukraine are presented. In the study of polymorphism T (-786) C of eNOS gene was not found association with hypertension and MS in this population, the presence of MS was not significantly affected the frequency of distribution of this polymorphism. In the study of polymorphism G894T of eNOS gene it is demonstrated the association of this polymorphisms with hypertension with concomitant MS. The obtained results can be used as diagnostic and prognostic markers.

Key words: arterial hypertension, NO-synthetase, polymorphism, metabolic syndrome

Впервые поступила в редакцию 30.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.71 – 007: 234-06 : 616-008.9 : 616.43

ЕНДОКРИННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Єфременкова Л.Н.

Одеський національний медичний університет, e-mail: ivv25@ukr.net

Обстежено 30 жінок з остеоартрозом колінних суглобів при метаболічному синдромі. Вивчали інтенсивність больового синдрому по 10 – бальній візуально-аналоговій шкалі (ВАШ), якість життя за індексами Лекена і EuroQol-5D. Досліджували рівні глюкози, інсуліну, тиреотропного гормону, лептину, С-реактивного білка, інтерлейкіна-1. В дослідження включені хворі з I-II рентгенологічною стадією остеоартрозу по J.H. Kellgren и J.S. Lawrence. Повторне дослідження проводили через 2 роки.

Установлено, що у хворих з негативною рентгенологічною динамікою (n = 4) в порівнянні з групою за відсутності такої (n = 26) вихідно більш інтенсивний больовий синдром (більш інтенсивний біль за ВАШ), гірша якість життя (вище альгофункціональний індекс Лекена та індекс EuroQol-5D). В групі з негативною динамікою вищі рівні інсуліну, індекса НОМА, тиреотропного гормону, лептину, С-реактивного білка та інтерлейкіна-1.

Таким чином, у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі високі рівні лептину, тиреотропного гормону, інсуліну, інтерлейкіну-1 та С-реактивного білка асоціюються з більш інтенсивним больовим синдромом, гіршою якістю життя і негативною динамікою суглобової щілини при тривалому спостереженні.

Ключові слова: *остеоартроз колінних суглобів, метаболічний синдром, якість життя, адипокіни*

66

Вступ

Актуальність вивчення патогенетичних особливостей остеоартрозу (ОА) обумовлена значною і постійно зростаючою його поширеністю, величезними втратами як з позиції погіршення якості життя (тривала втрата працездатності у осіб молодого віку), так і матеріальними (витрати на лікування та протезування).

Важливою патогенетичною ланкою ОА є порушення співвідношення між анаболічною та катаболічною активністю клітинних елементів хряща. Активація катаболічних процесів призводить до руйнування суглобового хряща [1].

Доведено безсумнівний вплив на метаболізм суглобового хряща гормонів (соматотропного, тиреотропного (ТТГ), адренокортикотропного, гормонів щитоподібної залози, наднирників, статевих гормонів, інсуліну), медіаторів гормонів

(зокрема, інсулінподібних факторів росту) та цитокінів. Вплив біологічно активних речовин на трофіку суглобового хряща залежить від їх концентрації, співвідношення і стану суглобового хряща [2-4].

Надмірна маса тіла – потужний фактор виникнення та прогресування ОА опорних суглобів, а також суглобів кистей. Це явище пояснюється тим, що на трофіку суглобового хряща значний вплив мають адипокіни – речовини, що їх виділяє жирова тканина. Адипокіни та цитокіни можуть справляти як протективний, так і деструктивний вплив і сприяти деградації суглобового хряща. Доведена наявність асоціації високого рівня деяких адипокінів (інтерлейкінів – 1, -4 та – 6, лептину) з прогресуванням ураження суглобового хряща при ОА [5,6], однак інформація з цього приводу обмежена.

Тому метою цього дослідження було вивчення особливостей перебігу остеоартрозу при метаболічному синдромі з огляду на особливості вмісту деяких гормонів та адипокінів.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 30 жінок хворих на ОА колінних суглобів, середній вік обстежених становив $55,9 \pm 0,92$ року. Всім пацієнтам проводили клініко-лабораторне дослідження, що включало антропометрію з обчисленням індексу маси тіла за формулою: $IMT = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2(\text{м})^2$, вимірювання окружності живота, загальні аналізи крові і сечі, коагулограму, ліпидограму, визначення рівня глюкози натще загальноприйнятими методами. Діагноз МС ставили на основі критеріїв ВООЗ [7]. Діагноз остеоартрозу ставили на основі критеріїв ACR [8]. Больовий синдром при ОА оцінювався за 10- бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та індексом Лекена, якість життя – за шкалою EuroQol-5D. Проводилась рентгенографія колінних суглобів у 2-х проєкціях для уточнення рентгенологічної стадії ОА. Рентгенологічну стадію ОА визначали за допомогою критеріїв Kellgren J.H і Lawrence J.S. [8]. У хворих виявлено I-II рентгенологічну стадію ОА за Kellgren J.H і Lawrence J.S. Повторне клінічне та рентгенологічне дослідження проводили через 2 роки з моменту початку дослідження.

У 4 хворих (досліджувана група) спостерігалась негативна рентгенологічна динаміка (зменшення висоти суглобової щілини, збільшення розміру наявних або поява нових остеофітів, формування кіст в субхондральній кістці). Решта 26 хворих склали групу порівняння.

Всім хворим на початку дослідження проведено дослідження рівнів лептину, ТТГ, глюкози та інсуліну з обчисленням індекса НОМА, С-реактивного білка, інтерлейкіну –1 (ІЛ-1) імуноферментним методом.

Одержані дані оброблялися за допомогою програми Microsoft Excel з обчисленням достовірності відмінностей за допомогою Т-критерія Стюдента.

Одержані результати та їх обговорення

Співставлення інтенсивності больового синдрому та якості життя за альгофункціональним індексом Лекена та індексом EuroQol-5D показало, що у хворих досліджуваної групи достовірно більш інтенсивний больовий синдром, гірша рухливість та інтегральна якість життя – вищі показники болю за ВАШ ($3,8 \pm 0,1$ та $3,2 \pm 0,2$ відповідно), альгофункціональний індекс Лекена ($7,9 \pm 0,2$ та $6,5 \pm 0,2$ відповідно) та індекс EuroQol-5D ($3,6 \pm 0,1$ та $3,1 \pm 0,1$ відповідно), відмінність кругом достовірна, $p < 0,05$. Спостерігався вищий рівень тригліцеридів в досліджуваній групі ($2,3 \pm 0,04$ та $2,0 \pm 0,05$ ммоль/л).

Співставлення рівнів ТТГ, лептину, інсуліну та індексу НОМА, рівнів СРБ, ІЛ-1 показало достовірно вищі рівні ТТГ ($3,6 \pm 0,07$ та $2,1 \pm 0,07$ мОД/л), лептину ($19,9 \pm 0,5$ та $17,3 \pm 0,6$ пг/мл), інсуліну ($17,5 \pm 0,05$ та $14,2 \pm 0,09$ мкОД/мл), індексу НОМА ($3,9 \pm 0,01$ та $3,5 \pm 0,02$), СРБ ($13,5 \pm 0,3$ та $9,4 \pm 0,1$ мг/л) та ІЛ-1 ($10,5 \pm 0,1$ та $7,2 \pm 0,06$ пг/мл) в досліджуваній групі та в групі порівняння відповідно, відмінність кругом достовірна, $p < 0,05$.

Більш інтенсивний больовий синдром в досліджуваній групі може бути пов'язаний з більш вираженою лептинрезистентністю, наявністю хронічного запалення, що активується лептин- та інсулінрезистентністю, вищим вмістом прозапальних цитокінів та збудженням під впливом адипокінів больових рецепторів. Вміст ТТГ хоча знаходиться в межах референтних величин, а саме на рівні верхніх 50 % норми, може бути ознакою компенсаторної реакції на зниження продукції тиреоїдних гормонів, що спостерігається при метаболічному синдромі і негативно впливає на трофіку суглобового хряща.

Вищий рівень ТГ асоціюється з інсулінрезистентністю, ендотеліальною дисфункцією та погіршенням кровопостачання периферійних тканин, зокрема й субхондральних кісток, від яких залежить трофіка суглобового хряща як аваскулярної тканини.

Висновки

Таким чином, прогресування остеоартрозу колінних суглобів при метаболічному синдромі асоційоване з більшою інтенсивністю болювого синдрому, гіршою рухливістю і якістю життя за даними індекса Лекена і опитувальника EuroQol-5D, а також з підвищенням рівнів тиреотропного гормону, інсуліну та лептину. Прозапальний стан імунної системи ілюструє збільшення вмісту С-реактивного білка та інтерлейкіна-1, що свідчить про негативну роль лептин- та інсулінрезистентності, адипокінів (С-реактивного білка та інтерлейкіна-1) в метаболізмі суглобового хряща при остеоартрозі.

Література

1. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. (2010) «OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through. January 2009». *Osteoarth. Cartil.*, Vol.18, №4, pp.476-499.
2. Moos V., Fickert S., Mueller B. (1999) «Immunohistochemical analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage» *J. Rheumatol.*, Vol.26, pp.870-879.
3. Terlian B., Presie N., Pottie P. (2006) «Leptin: a link between obesity and osteoarthritis», *Bull. Acad. Nat. med.*, Vol.190, №7, pp. 1421-1435.
4. Scharstuhl A., Glansbeek H.L., van Beuningen H.M. (2002) «Inhibition of endogenous TGF-beta during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair», *J.Immunology*, Vol.169, №1, pp. 507-514
5. Graves BW.(2010) «The obesity epidemic: scope of the problem and management

strategies», *J. Midwifery Womens Health*. № 6. pp. 568-578.

6. Gualillo O. (2007)«Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostasis», *Osteoarthritis Cartilage*,Vol. 15, pp.857-860.
7. Метаболический синдром/ Под.ред.Г.-Е.Ройтберга.-М.: МЕД-пресс-информ, 2007.-224с.
8. Національний підручник з ревматології./ За ред В.М.Коваленка, Н.М.Шуба. К.:Моріон, 2013. – 671 с.

References

1. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. (2010) «OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through. January 2009». *Osteoarth. Cartil.*, Vol.18, №4, pp.476-499.
2. Moos V., Fickert S., Mueller B. (1999) «Immunohistochemical analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage» *J. Rheumatol.*, Vol.26, pp.870-879.
3. Terlian B., Presie N., Pottie P. (2006) «Leptin: a link between obesity and osteoarthritis», *Bull. Acad. Nat. med.*, Vol.190, №7, pp. 1421-1435.
4. Scharstuhl A., Glansbeek H.L., van Beuningen H.M. (2002) «Inhibition of endogenous TGF-beta during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair», *J.Immunology*, Vol.169, №1, pp. 507-514
5. Graves BW.(2010) «The obesity epidemic: scope of the problem and management strategies», *J. Midwifery Womens Health*. № 6. pp. 568-578.
6. Gualillo O. (2007)«Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostasis», *Osteoarthritis Cartilage*,Vol. 15, pp.857-860.
7. Roytberg G. Metabolic syndrome. Moscow: MED-press-inform. 2007.-224 p. (in Russian)
8. National guidelines of rheumatology Red. V.M.Kovalenko, N.M. Schuba. Kiev.:Morion, 2013. – 671 p. (in Ukrainian)

Резюме

**ЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ
ОСТЕОАРТРОЗОМ ПРИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Ефременкова Л.Н.

Одесский национальный медицинский университет

Обследованы 30 женщин с остеоартрозом коленных суставов при метаболическом синдроме. Изучали интенсивность болевого синдрома по 10 – балльной визуально- аналоговой шкале (ВАШ), качество жизни по индексам Лекена и EuroQol-5D. Исследовали уровни глюкозы, инсулина, тиреотропного гормона, лептина, С-реактивного белка, интерлейкина-1. В исследование включены больные с I-II рентгенологической стадией остеоартроза по J.H. Kellgren и J.S. Lawrence. Повторное исследование проводили через 2 года.

Установлено, что у больных с негативной рентгенологической динамикой (n = 4) в сравнении с группой в отсутствие таковой (n = 26) исходно более интенсивный болевой синдром (более интенсивная боль по ВАШ), хуже качество жизни (выше альгофункциональный индекс Лекена и индекс EuroQol-5D). В группе с негативной рентгенологической динамикой выше уровни инсулина, индекса HOMA, тиреотропного гормона, лептина, С-реактивного белка и интерлейкина-1.

Таким образом, у больных остеоартрозом при метаболическом синдроме высокие уровни лептина, тиреотропного гормона, инсулина, интерлейкина-1 и С-реактивного белка ассоциируются с более интенсивным болевым синдромом, худшим качеством жизни и негативной динамикой суставной щели при длительном наблюдении.

Ключевые слова: *остеоартроз коленных суставов, метаболический синдром, качество жизни, адипокины*

Summary

**ENDOCRINE STATUS OF PATIENTS WITH
OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC
SYNDROME**

Yefremenkova L.N.

Odessa National Medical University

The investigation involved 30 women with osteoarthritis of the knee with the metabolic syndrome. Examined pain intensity 10 — point visual-analogue scale (VAS), the quality of life Lequesne's index and EuroQol-5D. Examined the levels of glucose, insulin, thyreotropine, leptin, C-reactive protein, interleukin-1. The investigation included patients with I-II stage radiographic osteoarthritis in JH Kellgren and J.S. Lawrence. Repeated clinical investigation was performed in 2 years.

It was found that patients with a negative X-ray dynamics (n = 4) compared with the group in its absence (n = 26) at baseline more intense pain (more intense pain VAS), worse quality of life (above algofunctional Lequesne index and the index of EuroQol -5D). In the group with negative radiological dynamics of higher levels of insulin, HOMA index, thyreotropine, leptin, C-reactive protein and interleukin-1.

Thus, in patients with osteoarthritis and metabolic syndrome high levels of leptin, thyreotropine, insulin, interleukin-1 and C-reactive protein are associated with more intensive pain, worse quality of life and the negative dynamic of the joint space with long-term follow-up.

Key words: *osteoarthritis of knee, metabolic syndrome, quality of life, adipokines*

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.832-004.2:614.253.8(477.44):577.16

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МНОЖИННОГО СКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ВІТАМІНОМ D

Малик С.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Проаналізовано дані спостереження за 79 пацієнтами з множинним склерозом (МС). Поширеність дефіциту вітаміну D склала 35,4 %. Найнижчі значення рівня 25(OH)D в сироватці крові виявлено у хворих з вторинно-прогресуючим типом перебігу МС та під час фази загострення захворювання. Показник забезпеченості організму вітаміном D зворотно корелював із індексом прогресування МС (EDSS/тривалість захворювання в роках) ($r = -0,30$; $p = 0,007$).

Ключові слова: множинний склероз, вітамін D, Вінницька область.

Множинний склероз (МС) є самим поширеним, після судинних захворювань та епілепсії, органічним захворюванням центральної нервової системи, а також найбільш частою (після травматичних ушкоджень) причиною інвалідизації у осіб молодого віку. В останні роки МС стали відносити до захворювань, розвиток яких є асоційованим з дефіцитом вітаміну D [1].

Слід визнати, що на сьогодні найбільш контroversійними є результати досліджень впливу D-дефіциту на частоту загострень, радіологічну активність та прогресування МС. Результати ряду досліджень показали, що ризик рецидиву нижче при більш високому сироватковому рівні 25(OH)D, причому останній корелює зі ступенем інвалідизації при прогресуючих формах захворювання [1, 2, 3]. В інших дослідженнях асоціації між сироватковими рівнями вітаміну D, маркерами запалення при МС [4, 5] та прогресуванням інвалідності у пацієнтів з МС [6, 7] виявлено не було. Не можна виключити і ймовірність «зворотного причинно-наслідкового зв'язку», оскільки більш високий ступінь інвалідності або тяжкі рецидиви МС можуть позбавляти пацієнтів перебування на свіжому повітрі, а, отже, зменшувати сонячну експозицію, котра є необхідною для утворення вітаміну D в організмі [1]. До теперішнього часу не ясним є, чи

має дефіцит вітаміну D негативний вплив на довгостроковий прогноз розвитку захворювання.

Мета роботи – визначити особливості перебігу захворювання в залежності від показників обміну 25-гідрокси-холекальциферолу – 25(OH)D та відношення до сукупності інших демографічних і клінічних факторів.

Матеріал та методи

Обстежено 79 пацієнтів із достовірним діагнозом МС згідно критеріїв McDonald (2010), котрі народилися та проживають у Вінницькій області. Жінок було 53 (67,1 %), чоловіків 26 (32,9 %). Середній вік пацієнтів складав $36,2 \pm 8,4$ років ($M \pm StD$), середня тривалість захворювання – $8,44 \pm 5,35$ років, середній ступінь тяжкості за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) – $3,8 \pm 0,55$ бали (медіана = 4, LQ = 3,5, HQ = 4). Переважна більшість хворих мала рецидивуючо-ремітуючий тип перебігу МС – 69 (87,3 %), а інші 10 пацієнтів (12,7 %) оцінювались як такі, що мають вторинно-прогресуючий перебіг.

Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові здійснювали за допомогою рідинної хроматографії з використанням стандартного комерційного набору реактивів «25-OH-VITAMIN D» («Agilent Technologies», США) згідно з

інструкціями фірми-виробника.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS 20,0 – Statistical Package for the Social Sciences (©SPSS Inc.).

Результати та обговорення

Поширеність дефіциту вітаміну D в досліджуваній когорті склала 35,4 % (28/79), а у 5,1 % хворих з МС була виявлена тяжка форма дефіциту вітаміну D (діагностується при показнику 25(OH)D нижче 25 нмоль/л). Середнє значення концентрації 25(OH)D в сироватці крові у хворих з МС Вінницької області є нижчим порівняно з нормативними даними (54,84 ± 15,25 нмоль/л проти 75 нмоль/л відповідно), що свідчить про його недостатність.

Для подальшого аналізу була відібрана група хворих на МС з дефіцитом вітаміну D, котра складалася з 28 осіб. Група пацієнтів без дефіциту вітаміну D, що складалася з 51 осіб, була визначена як група порівняння.

Групи виявилися однорідними за статтю ($p = 0,268$) та місцем проживання ($p = 0,508$). Значущо відрізняється середній вік учасників дослідження в групах. Так, у хворих на МС з дефіцитом вітаміну D він склав 38,71 ± 9,56 років, серед пацієнтів без дефіцитом вітаміну D 34,75 ± 7,4 років ($t = 2,05$; $p = 0,044$). Це може свідчити про тенденцію до збільшення відсотку осіб, котрі мають дефіцит вітаміну D, із збільшенням віку, що підтверджують результати й інших досліджень [1].

При порівнянні структури супутніх захворювань на момент обстеження знайдено більшу схильність хворих на МС з дефіцитом вітаміну D до гіпертензивних розладів (СШ: 6,68; ДІ: [1,25-35,76]), хронічних обструктивних захворювань легень (СШ: 8,33; ДІ: [0,88-78,64]), болю в нижній частині спини (СШ: 3,27; ДІ: [1,24-8,65]) та фіброміалгії (СШ: 3,48; ДІ: [1,19-10,14]), $p < 0,05$.

Порівняння анамнестичних даних виявило значущі відмінності середніх значень віку дебюту захворювання: 26,98 ±

7,2 роки у хворих на МС без дефіциту вітаміну D проти 31,07 ± 8,98 роки у осіб з дефіцитом цього вітаміну ($p = 0,044$). Водночас, середня тривалість МС у досліджуваних групах достовірно не відрізнялась ($p = 0,933$). Порівняння особливостей дебюту захворювання у двох групах не виявило відмінностей щодо загальної кількості загострень у перший рік МС та типології першого загострення ($p > 0,05$).

Виявлено, що хворі з вторинним прогресуванням мають дещо нижчу середню сироваткову концентрацію 25(OH)D, порівняно з рецидивуючо-ремітуючий МС (44,04 ± 22,14 проти 56,23 ± 13,74 нмоль/л відповідно; $p = 0,023$).

Під час порівняння кількості загострень в анамнезі значущих відмінностей між групами знайдено не було ($p = 0,71$). Водночас, рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих під час фази загострення МС ($n = 18$) виявився достовірно нижчим порівняно з періодом ремісії (51,87 ± 14,27 проти 53,71 ± 14,37 нмоль/л відповідно; $p < 0,001$).

За нашими даними, вміст 25(OH)D у плазмі крові хворих на МС не впливав на наявну оцінку стадії захворювання (оцінену за шкалою EDSS), $p > 0,05$, але коли оцінювалась відносна агресивність перебігу МС – за показником індексу прогресування (EDSS/тривалість МС у роках), то зв'язок встановлювався на рівні коефіцієнта лінійної кореляції - 0,30 ($p = 0,007$). Так, у пацієнтів без дефіциту вітаміну D індекс прогресування в середньому склав 0,88 ± 0,98 бали/рік проти 1,41 ± 0,76 в групі хворих з дефіцитом вітаміну D ($p = 0,032$).

Виходячи з отриманих даних, вміст 25(OH)D можна використовувати як маркер тяжкості патологічного процесу при МС, оскільки зменшення його концентрації у сироватці крові корелює з зростанням агресивності перебігу захворювання, тобто його прогресуванням.

Висновки

1. Поширеність дефіциту вітаміну D в популяції хворих Вінницької області

складає 35,4 %.

2. Клінічні характеристики МС в популяції хворих Вінницької області залежать від рівня забезпеченості вітаміну D. Найнижчі значення рівня 25(OH)D в сироватці крові виявлено у хворих з вторинно-прогресуючим типом перебігу МС та під час фази загострення захворювання. Показник забезпеченості організму вітаміном D зворотно корелює із індексом прогресування МС (EDSS/ тривалість захворювання в роках) ($r = -0,30$; $p = 0,007$).

Література

1. Ascherio A., Munger K.L., White R., et al. 2014, «Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression», *JAMA Neurol.*, Vol. 71, No 3, pp. 306-314.
2. Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Pechoux S., Cleron P., et al. 2012, «Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation», *Therapeutic Advances in Neurological Disorder*, Vol. 5, No 4, pp. 1871-1898.
3. Wingerchuk D.M., Lesaux J., Rice G.P., et al. 2005, «A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis», *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 76, No 9, pp. 1294-1296.
4. Smolders J., Menheere P., Kessels A., et al. 2008, «Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis», *Mult Scler.*, Vol. 14, No 9, pp. 1220-1224.
5. Peelen E., Damoiseaux J., Smolders J., et al. 2011, «Th17 expansion in MS patients is counterbalanced by an expanded CD39+ regulatory T-cell population during remission but not during relapse», *Journal of Neuroimmunology*, Vol. 240-241, No 8, pp. 97-103.
6. Hatamian H., Bidabadi E., Seyed Saadat S.M., et al. 2013, «Is serum vitamin D levels associated with disability in patients with newly diagnosed multiple sclerosis?», *Iran J Neurol.*, Vol. 12, No 2, pp. 41-46.
7. Yildiz M., Tettenborn B., Putzki N. 2011, «Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients», *Swiss Med Wkly*, Vol. 141, No 5, pp. 13192

References

1. Ascherio A., Munger K.L., White R., et al. 2014, «Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression», *JAMA Neurol.*, Vol. 71, No 3, pp. 306-314.
2. Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Pechoux S., Cleron P., et al. 2012, «Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation», *Therapeutic Advances in Neurological Disorder*, Vol. 5, No 4, pp. 1871-1898.
3. Wingerchuk D.M., Lesaux J., Rice G.P., et al. 2005, «A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis», *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 76, No 9, pp. 1294-1296.
4. Smolders J., Menheere P., Kessels A., et al. 2008, «Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis», *Mult Scler.*, Vol. 14, No 9, pp. 1220-1224.
5. Peelen E., Damoiseaux J., Smolders J., et al. 2011, «Th17 expansion in MS patients is counterbalanced by an expanded CD39+ regulatory T-cell population during remission but not during relapse», *Journal of Neuroimmunology*, Vol. 240-241, No 8, pp. 97-103.
6. Hatamian H., Bidabadi E., Seyed Saadat S.M., et al. 2013, «Is serum vitamin D levels associated with disability in patients with newly diagnosed multiple sclerosis?», *Iran J Neurol.*, Vol. 12, No 2, pp. 41-46.
7. Yildiz M., Tettenborn B., Putzki N. 2011, «Vitamin D levels in Swiss multiple sclerosis patients», *Swiss Med Wkly*, Vol. 141, No 5, pp. 13192.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ С УЧЕТОМ УРОВНЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D.

Малык С.Л.

Проанализированы данные наблюдений за 79 пациентами с рассеянным склерозом (РС). Распространенность дефицита витамина D составила 35,4 %. Наиболее низкие значения уровня 25(OH)D в сыворотке крови выявлено

у больных с вторично-прогрессирующим типом течения РС и во время фазы обострения заболевания. Показатель обеспеченности организма витамином D обратно коррелирует с индексом прогрессирования МС (EDSS / продолжительность заболевания в годах) ($r = -0,30$; $p = 0,007$).

Ключевые слова: *рассеянный склероз, витамин D, Винницкая область.*

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Summary

CLINICAL COURSE PECULIARITIES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN VINNYTSIA REGION ON THE BASIS OF VITAMIN D CONTENT

Malyk S.L.

Data were analyzed from 79 multiple sclerosis (MS) patients. The prevalence of low Vitamin D status was 35.4 %. Patients with secondary-progressive MS and during MS exacerbation had the lowest 25(OH)D level. Low Vitamin D status was inversely associated with the progression index (disability grade divided by the duration of the disease) ($r = -0.30$; $p = 0.007$).

Key words: *multiple sclerosis, vitamin D, Vinnitsa region.*

УДК: 616.12 – 008.46 – 036.13: 616.24 – 002:616.411 – 018 -092.18

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Павлова Е.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

При пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности по сравнению с контролем, с помощью иммуногистохимических методов установлено, что в ткани селезенки отмечается уменьшение плотности клеток как в Т-, так и в В — зонах, обнаруживаются признаки дистрофических и некробиотических изменений эндотелиоцитов и, очагово — десквамация эндотелиальной выстилки. Наблюдается угнетение Т-клеточного звена на фоне активация макрофагального (CD56) и В-клеточного звеньев, а так же активация плазмобластов — продуцентов IgG, IgM, IgA, IL-1, что указывает на компенсаторную активацию неспецифического гуморального звена иммунитета для восстановления функционального состояния иммунной системы в целом.

Ключевые слова: *пневмония, хроническая сердечная недостаточность, селезенка, иммунокомпетентные клетки.*

Наиболее распространенным осложнением оказывающим существенное влияние на прогноз и качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является вторичная пневмония, которая возникает на фоне расстройства кровообращения, иммунометаболических нарушений, а так же нарушения иммунологической

реактивности при ХСН [1, 2, 3, 4]. Поэтому представляет интерес изучение клеточного и гуморального иммунитета а именно, данных о содержании макрофагов, функционально активных популяциях В- и Т-лимфоцитов в периферических лимфоидных органах, к которым, в частности, относится селезенка

[5, 6, 7, 8, 9].

Целью исследования явилось изучение иммуногистохимических изменений в ткани селезенки при пневмонии осложнившей ХСН в сравнении с ХСН для получения более полного представления об участии клеток иммунной системы в местных иммунных реакциях.

Материалы и методы

Исследована селезенка в 18 аутопсийных наблюдениях (судебно-медицинский материал) у лиц сопоставимых по полу и возрасту. Причинами смерти была ХСН (контроль) и пневмония осложнившая ХСН. На основании макро- и микроскопического исследования в контроле были исключены воспалительные заболевания. Материал фиксировали в 10 % водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали парафиновой. Готовили серийные срезы толщиной $4-5 \times 10^{-6}$ м. Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм непрямым и прямым методами Кунса по методике Grosman. Иммунные клетки дифференцировали с помощью моноклональных антител (МКА) фирмы «Serotec» к различным лимфоцитам: CD3+- (общая популяция Т-клеток), CD22+- (общая популяция В-клеток), CD8+- (цитотоксические лимфоциты), CD4+- (Т-хелперы), CD56+- (моноциты-макрофаги), CD18+- (нейтрофильные гранулоциты), IgA, IgM, и IgG, а также ИЛ-1 и ИЛ-6 продуцирующим клеткам. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова в люминисцентном микроскопе. Полученные данные обрабатывали с использованием пакета программного обеспечения STATISTYKA v6.0 компании «StatSoft».

Результаты исследований и их обсуждение

При исследовании селезенки было установлено, что по сравнению с контрольной группой (ХСН), при пневмонии, осложнившей ХСН, микроскопичес-

кая структура органа была несколько смазана вследствие опустошения белой пульпы селезенки. Плотность клеточных элементов в как в Т-, так и в В- зонах фолликула была резко уменьшена. Не во всех фолликулах зональность была четко выражена. Встречались редуцированные и практически «пустые» фолликулы, в которых подразделение на Т- и В-зоны выявлялось только при иммуно-гистохимическом исследовании (рис. 1).

В периартериальных зонах при пневмонии на фоне ХСН как и в контроле, обнаруживались преимущественно CD3+-, CD4+-, CD8+-, встречались CD22+- и CD56+- . Встречались единичные фолликулы, в которых отмечалась картина «звездного неба». В мантийных зонах преобладали В-лимфоциты (CD22+-), а также клетки-продуценты IgM и IgG, макрофаги и немногочисленные Т-лимфоциты. Фолликулы со светлыми центрами практически отсутствовали. В цитоплазме и ядре эндотелиоцитов имелись признаки дистрофических и некробиотических изменений. Очагово отмечалась десквамация эндотелиальной выстилки. Красная пульпа селезенки в одних наблюдениях была полнокровна, а в других — малокровна. Обращало внимание уменьшение плотности клеточных элементов в составе селезеночных тяжей. Среди клеточных элементов красной пульпы исследуемой группы отмечались- CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD56+-,

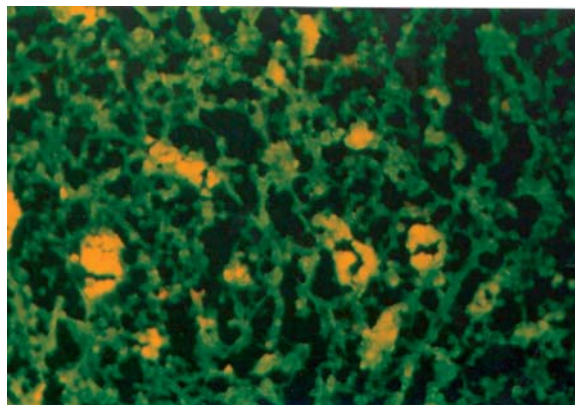


Рис. 1. Скопления CD4-лимфоцитов в мелких фолликулах селезенки при пневмонии. Непрямой метод Кунса с МКА к CD4, x100.

Иммуногистохимические показатели в препаратах селезенки (в %) при пневмонии осложнившей ХСН (М (m), n = 9)

Группы	Клетки экспрессирующие рецепторы					
	CD3+-	CD4+-	CD8+-	CD22+-	CD56+-	CD4+/CD8
ХСН	37,0 (3,1)	72,0(6,3)	26,0 (2,0)	53,0 (6,2)	9,6 (0,9)	2,76 (0,8)
пневм. на фоне ХСН	29,0(2,0)*	76,0(7,0)	20,0 (1,7)	59,0 (6,0)	12,0(1,0)	3,8 (0,9)*
Группы	ИЛ-продуцирующие			Ig-продуцирующие		
	ИЛ-1β	ИЛ-6	IgM	IgA	IgG	
ХСН	1,6 (0,2)	1,9 (0,3)	2,2 (0,5)	0,1 (0,02)	2,8 (0,2)	
пневм.на фоне ХСН	2,9 (0,3)*	1,7 (0,1)	2,9 (0,7)*	0,6 (0,09)**	3,3 (0,7)	

Примечание: *p < 0,05, **p < 0,01 — достоверность различий с контролем.

CD22+-, а также клетки — продуценты IgM, IgG, изредка- IgA (табл. 1).

Были выявлены существенные особенности при анализе относительных объемов иммунных клеток. Несколько увеличилась популяция CD22+-, и CD56+-, тогда как количество CD3+- достоверно снижалось. Среди Т-лимфоцитов незначительно увеличивалась доля CD4+- и, уменьшалось присутствие CD8+-. Среди плазмобластов возрастало количество продуцентов как IgG, IgM и IgA, так и ИЛ-1, тогда как количество продуцентов ИЛ-6 несколько снижалось (табл. 1).

Принимая во внимание вышеуказанные иммуногистохимические изменения — активацию гуморального и макрофагального звеньев иммунитета на фоне истощения Т-клеточного, можно говорить о компенсаторной активации неспецифического гуморального звена иммунитета направленной на восстановление функционального состояния иммунной системы больных при жизни.

Выводы

1. В ткани селезенки при пневмонии, осложнившей ХСН по сравнению с контролем отмечается уменьшение плотности клеток как в Т-, так и в В — зонах, а так же обнаруживаются признаки дистрофических и некробиотических изменений эндотелиоцитов и, чагово — десквима-

Таблица 1 ции эндотелиальной выстилки.

2. Иммунный профиль клеточной популяции в ткани селезенки при пневмонии характеризуется угнетением Т-клеточного звена на фоне активации макрофагального (CD56) и В-клеточного звеньев, а так же активации плазмобластов — клеток продуцентов IgG, IgM, IgA, IL-1, что указывает на компенсаторную активацию неспецифического гуморального звена иммунитета для восстановления функционального состояния иммунной системы в целом.

Литература

1. Барна О.М. Маркери запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань / О.М.Барна //ЛікиУкраїни. – 2007. – №115/116. – С.6–11.
2. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете /В.Н.Кокряков. – СПб. : Наука, 2006. – 261с.
3. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based study /A.Mor, R.W.Thomsen, S.P.Ulrichsen, H.T.Swrensen //Eur. J. Intern. Med. – 2013. – Vol.24, N4. – P.349-353.
4. Hospital teaching intensity and mortality for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia /D.M.Shahian, X.Liu, G.S.Meyer [et al.] //Med. Care. – 2014. – Vol.52, N1. – P. 38-46.
5. Сапин М.Р. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах//Морфология. - 2007. - Т.131, №1. - С. 18”22.
6. Ярилин А.А. Естественные регуляторные Т-клетки /А.А.Ярилин //Российский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С.43–48.
7. Card C.M. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity/C.M.Card, S.S.Yu, M.A.Swartz /J.Clin.Invest. – 2014. – Vol.124, N3. – P.943”952.
8. Lymphatic endothelial cells – key players in

regulation of tolerance and immunity / E.F.Tewalt, J.N.Cohen, S.J.Rouhani, V.H.Engelhard // *Front. Immunol.* – 2012. –Vol.28, N3. - P.305.

9. Krieken J.M., Velde A. Normal histology of the human spleen// *Amer. J. Surg. Path.*- 1988.- V.12.- P. 777-785.

References

1. Barna O.M. (2007). Markeri zapalennja v stratifikacii riziku sercevo-sudinnih zahvorjuvan'. [Markers inflammation in the risk stratification of cardiovascular disease]. *Liki Ukraïni*, 115/116, 6-11 [in Ukrainian].
2. Kokrjakov V.N. (2006) *Očerki o vrozhdjonnom immunite.* [Essays about innate immunity]. Sankt-Peterburg: Nauka [in Russian].
3. Mor, A, Thomsen, R.W, Ulrichsen, S.P, Shrensen, H.T. (2013). Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based study. *Eur. J. Intern. Med*, 24(4).349-353.
4. Shahian, D.M, Liu,. X, Meyer, G.S.(2014). Hospital teaching intensity and mortality for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia.*Med. Care.* 52(1). 38-46.
5. Sapin, M.R. (2007). Limfaticeskaja sistema i ee rol' v immunnyh processah. [lymphatic system and its role in immune processes]. *Morfologija – Morphology*, 131, 1, 18-22 [in Ukrainian].
6. Jarilin, A.A. (2007). Estestvennye reguljatornye T-kletki. [Natural regulatory T cells]. *Rossijskij medicinskij zhurnal – Russian Medical Journal*, 1, 43-48 [in Russian].
7. Card, C.M, Yu, S.S, & Swartz, M.A. (2014). Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. *J Clin Invest*, 124(3), 943-952.
8. Tewalt, E.F, Cohen, J.N, Rouhani, S.J, & Engelhard, V.H. (2012). Lymphatic endothelial cells — key players in regulation of tolerance and immunity. *Front Immunol*, 3, 305.
9. Krieken J.M., Velde A. (1988). Normal histology of the human spleen. *Amer. J. Surg. Path.* 12, 777-785.

Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Резюме

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ПНЕВМОНІЇ, ЯКА ВИНИКЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Павлова О.О.

При пневмонії, яка виникла на тлі хронічної серцевої недостатності в порівнянні з контролем, за допомогою імуногістохімічних методів встановлено, що в тканини селезінки відзначається зменшення щільності клітин як в Т-, так і в В — зонах, виявляються ознаки дистрофічних і некробіотичні змін ендотеліоцитів і, очагово — десквамація ендотеліальної вистилки. Спостерігається пригнічення Т-клітинної ланки на тлі активація макрофагальної (CD56+/-) і В-клітинної ланок, а так само активація плазмобластів — продуцентів IgG, IgM, IgA, IL-1, що вказує на компенсаторну активацію неспецифічної гуморальної ланки імунітету для відновлення функціонального стану імунної системи в цілому.

Ключові слова: пневмонія, хронічна серцева недостатність, селезінка, імунокомпетентні клітини.

Summary

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF SPLEEN IN PNEUMONIA ARISEN ON THE BACKGROUND CHRONIC HEART FAILURE

Pavlova Ye.A.

In pneumonia during chronic heart failure compared with the control with the help of immunohistochemical methods, it is established that in spleen tissue observed decrease cell density in both T and B – zone, there are indications of dystrophic and necrobiotic changes of endothelial cells and, focally — desquamation of endothelial lining. Observed inhibition of T-cell on the background activation macrophage (CD56+/-) and B-cell links, as well as the activation of plasma blasts — producers of IgG, IgM, IgA, IL-1, which indicates compensatory activation nonspecific humoral immunity for the restoration of the functional state of the immune system as a whole.

Key words: pneumonia, chronic heart failure, spleen, immunocompetent cells.

УДК: 616.89-008.19-053.9

ЗМІНИ РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Смолко Д.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Проведено аналіз перебігу захворювання у 320 пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту, котрі отримували цитопротектори (кортексин, гліатилін або мексидол). Досліджено рівні аутоантитіл до NMDA-рецепторів, AMPA-рецепторам та до білку S100 у сироватці крові. Виявлено взаємозв'язок між проведеним лікуванням із застосуванням нейропротекції та результатом захворювання. Кортексин сприяє найбільш вираженому зниженню концентрації біомаркерів (на 70%), порівняно з гліатиліном (на 60%) і мексидолом (на 40%).

Ключові слова: *хронічне порушення мозкового кровообігу, лікування, нейропротектори, біомаркери ішемії мозку.*

На сучасному етапі розвитку медицини судинні захворювання ЦНС залишаються однією з найбільш значущих проблем клінічної неврології. Основними причинами формування хронічної ішемії мозку (ХІМ) є атеросклероз і артеріальна гіпертензія. Зниження мозкового кровообігу облігатно сполучається з гіпоксією та призводить до оксидантного стресу з посиленням процесів перекисного окислення ліпідів та зменшенням антиоксидантної забезпеченості організму, що є одним з основних механізмів ураження клітин при ішемії мозку [1]. Враховуючи повільний розвиток хвороби одним з базових компонентів успішної стратегії лікування та моніторингу результатів ХІМ є біомаркери ішемії мозку [2]. Суперечливим лишається питання застосування нейропротекторів для лікування ХІМ. Їх ефективність доведена в дослідженнях на моделях ішемії мозку [3, 4], але в клінічних дослідженнях їх позитивна дія при ХІМ підтверджена не була [5, 6]. Враховуючи вище сказане ми спробували довести дослідити ефективність нейропротекторів за допомогою моніторингу біомаркерів ішемії мозку.

Мета роботи – визначити та проаналізувати доцільність застосування нейропротекторів (кортексин, гліатилін, мексидол) у хворих з ХІМ, ґрунтуючись

на змінах рівня біомаркерів ішемії мозку.

Матеріал та методи

У дослідженні взяли участь 320 пацієнтів (159 чоловіків (49,7%) та 161 (50,3%) жінка) у віці від 37 років до 71 років (в середньому – $52,4 \pm 9,17$) років з ішемічним інсультом, що знаходилися на лікуванні у неврологічних стаціонарах Вінницького (98 пацієнтів, 1 група), Хмельницького (103 хворих, 2 група) та Гайсинського (119 пацієнтів, 3 група) районів. Пацієнти групи 1 отримували на додаток до стандартного лікування (наказ МОЗ України № 602 від 3.08.2012 р.) мексидол дозою 200–300 мг в/в крапельно в перші 2–4 дні, а потім 100 мг 3 рази на добу в/м; пацієнтам в групі 2 було призначено кортексин 20 мг в/м, а в групі 3 – гліатилін 1000 мг в/м.

Для оцінки неврологічного дефіциту була використана Шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). Визначення титру аутоантитіл до NMDA-рецепторів, AMPA-рецепторів та до білку S100 у сироватці крові здійснювали за допомогою методу імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням діагностичних систем Gold Dot NR2 Antibody test (CIS Biotech, Inc., Атланта, США), GluR1

Antibody test (CIS Biotech, Inc., Атланта, США) та ліцензованих тест-систем для визначення антитіл до білка S100 («Герофарм», Росія). Облік результатів проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм (оптична щільність, OD). Всі показники оцінювалися тричі: 1) при рандомізації та взятті крові для дослідження біомаркерів на першому візиті, 2) після завершення курсу лікування досліджуваними нейропротекторами, 3) через 12 місяців після завершення лікування.

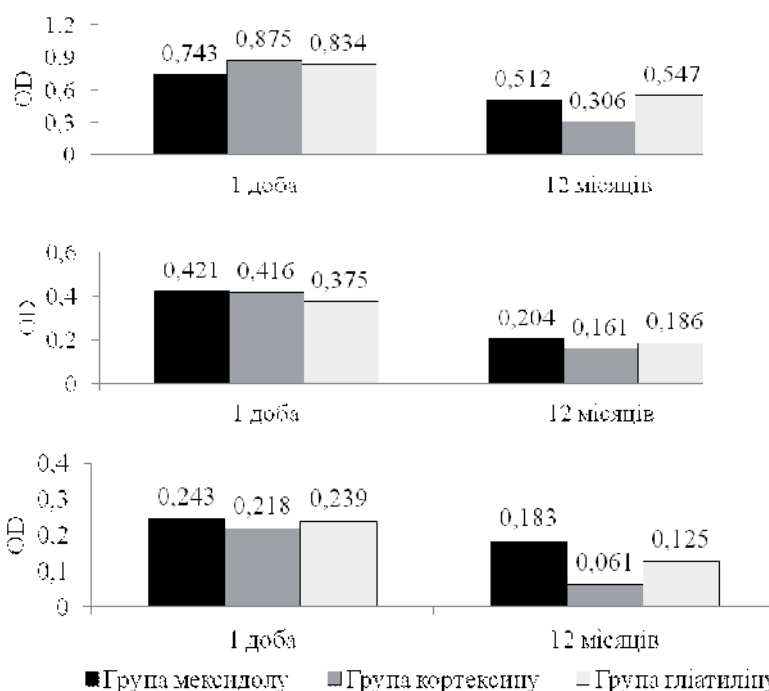


Рис. 1 Динаміка титрів антитіл до NMDA-рецепторів (А), антитіл до AMPA-рецепторів (Б) та антитіл до білку S100 у групах порівняння на початку спостереження та через 12 місяців.

Статистичну обробку даних виконували у статистичному пакеті SPSS 20,0 – Statistical Package for the Social Sciences (©SPSS Inc.).

Результати та обговорення

На початку дослідження середня оцінка за шкалою NIHSS у досліджуваних хворих складала $22,1 \pm 13,5$ бали та достовірно не відрізнялась в аналізованих групах ($p < 0,05$). Аналіз динаміки неврологічного дефіциту не виявив достовірних відмінностей результатів оцінки по шкалою NIHSS після завершення курсу лікування досліджуваними нейропротекторами та через 12 місяців після завершення лікування.

При дослідженні маркерів ішемії мозку було виявлено, що у всіх пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту на 1–4-у добу лікування має місце статистично значуще збільшення концентрації аутоантитіл до NMDA-рецепторів, AMPA-рецепторів та до білку S100 (порівняно з контрольною групою) ($p < 0,05$). Аналіз динаміки цих показників показав, що у пацієнтів, у яких застосовувався кортексин (група 2), через 12 місяців спостереження концентрації цих біомар-

керів були достовірно нижчими порівняно з вихідними рівнями (в середньому на 70%) та в середньому на 60% і 40% нижчими, ніж у пацієнтів, котрі в якості нейропротекторів отримували мексидол та гліатилін (група 1 і група 3) відповідно, $p < 0,05$ (рис. 1).

Висновки

1. Нейропротекція із застосуванням кортексину, гліатиліну або мексидолу поліпшує неврологічний статус пацієнтів, котрі перенесли ішемічний інсульт.
2. Додавання до стандартного лікування хворих із синдромами ХІМ кортексину сприяє найбільш вираженому зниженню концентрації біомаркерів ішемії мозку (на 70%), порівняно з гліатиліном (на 60%) і мексидолом (на 40%).

Література

1. Румянцева С. А. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга / С. А. Румянцева, В. В. Афанасьев, Е. В. Силина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 3. – С. 64-66.
2. El Husseini N., Laskowitz D.T. 2010, «Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular diseases», Expert Rev Neurother., Vol. 10, No 2, pp. 189-203.

3. ?llen A., Singewald E., Konya V., et al. 2013, «Myeloperoxidase-derived oxidants induce blood-brain barrier dysfunction in vitro and in vivo», PLoS One, Vol. 8, No 5, pp. 64034.
4. Li J.S., Gao J.F., Zhou Y.L., Liu K. 2006, «Neuro-protective effect of Naomaitong to inflammatory cascade response after focal cerebral ischemia reperfusion in aged rats», Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 31, No 21, pp. 1804-1807.
5. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M., et al. 2012, «Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial», Stroke, Vol. 43, No 3, pp. 630-636.
6. Zivin J.A. 2007, «Clinical trials of neuroprotective therapies», Stroke, Vol. 38, Suppl. 2, pp. 791-793.

References

1. Rumyantseva S.A., Afanas'ev V.V., Silina E.V. 2009, «Patofiziologicheskaya osnova kompleksnoi neiroproteksii pri ishemii mozga», Zhurnal nevrologii i psikiatrii, No 3, pp. 64-66. (in Russian).
2. El Husseini N., Laskowitz D.T. 2010, «Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular diseases», Expert Rev Neurother., Vol. 10, No 2, pp. 189-203.
3. ?llen A., Singewald E., Konya V., et al. 2013, «Myeloperoxidase-derived oxidants induce blood-brain barrier dysfunction in vitro and in vivo», PLoS One, Vol. 8, No 5, pp. 64034.
4. Li J.S., Gao J.F., Zhou Y.L., Liu K. 2006, «Neuro-protective effect of Naomaitong to inflammatory cascade response after focal cerebral ischemia reperfusion in aged rats», Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 31, No 21, pp. 1804-1807.
5. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M., et al. 2012, «Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial», Stroke, Vol. 43, No 3, pp. 630-636.
6. Zivin J.A. 2007, «Clinical trials of neuroprotective therapies», Stroke, Vol. 38, Suppl. 2, pp. 791-793.

Впервые поступила в редакцию 20.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Резюме

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

Смолко Д.Г.

Проведен анализ течения заболевания у 320 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, которые получали цитопротекторы (кортексин, глиатилин или мексидол). Исследованы уровни аутоантител к NMDA-рецепторам, AMPA-рецепторам и к белку S100 в сыворотке крови. Выявлена взаимосвязь между проведенным лечением с применением нейропротекции и исходом заболевания. Кортиксин способствует более выраженному снижению концентрации биомаркеров (на 70%), по сравнению с глиатилином (на 60%) и мексидолом (на 40%).

Ключевые слова: *хроническое нарушение мозгового кровообращения, лечения, нейропротекторы, биомаркеры ишемии мозга.*

Summary

CHANGES IN THE LEVELS OF BIOMARKERS OF CEREBRAL ISCHEMIA UNDER THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Smolko D.G.

The analysis of the disease at 320 patients with acute ischemic stroke is given. Investigated levels of NMDA-Receptor Antibody, AMPA-Receptors Antibody and Antibody to S100 in serum. The relation between being treated with neuroprotection and disease outcome was detected. Cortexin promotes more pronounced decrease in concentration of the biomarkers (70%) compared with Gliatilin (60%) and Mexidol (40%).

Key words: *chronic brain ischemia, treatment, neuroprotectors, biomarkers of cerebral ischemia.*

УДК 616.72 – 002.77 – 06: 616.31

УРАЖЕННЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ХВОРОБІ ШЕГРЕНА

Якименко Д.О.

Одеський національний медичний університет

Вивчали характер ураження ротової порожнини у 25 хворих з хворобою Шегрена. Всі обстежені жінки, середній вік $56,4 \pm 1,1$ роки. Діагноз верифікували за критеріями Інституту ревматології (2001). Проводили клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, що включало суб'єктивне та об'єктивне дослідження, загальні аналізи крові та сечі, визначення вмісту загального білка та фракцій, ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл, антитіл Ro/SS-A та La/SS-B.

Виявлено погіршення гігієни ротової порожнини (збільшення індексу Грін-Верміліона), пришийковий карієс, часткова (у 23 хворих) та повна (у 2 хворих) адентія, збільшення в об'ємі білявушних та підщелепних слинних залоз (у 13 хворих). Спостерігали зменшення швидкості салівації та виділення сліз, вмісту лізоциму в слині, переважання в мікробному пейзажі ротової порожнини *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp. та грибів роду *Candida*.

У частини хворих спостерігались анемія (у 17 обстежених — 68 %), збільшення ШОЕ (у 5 хворих — 20 %), вмісту г-глобулінів (у 15 хворих — 60 %), виявлено ревматоїдний фактор (у 9 обстежених — 36 %), антинуклеарні антитіла (у 15 обстежених — 60 %) та антитіла Ro/SS-a та La/SS-B (у 8 хворих — 32 %).

Таким чином, хвороба Шегрена характеризується облігатним ураженням слизової оболонки ротової порожнини та зубів за рахунок аутоімунного процесу і потребує постійного контролю ревматолога, офтальмолога і стоматолога.

Ключові слова: хвороба Шегрена, гігієна ротової порожнини, аутоантитіла

Вступ

Хвороба Шегрена – системне захворювання залоз зовнішньої секреції з переважним ураженням слинних та слізних залоз, а також залоз шлунково-кишкового тракту. Дійсна поширеність хвороби невідома, оскільки існують стерті форми, що можуть бути виявлені лише при прицільному дослідженні. Характерними рисами і діагностичними критеріями хвороби є суб'єктивні та об'єктивні ознаки ураження слинних та слізних залоз і системні прояви [1]. Суб'єктивними ознаками хвороби є ураження очей (сухий кератокон'юнктивіт) та ротової порожнини (зменшення продукції слини аж до повної її відсутності) [2,3]. Можуть спостерігатися ознаки зниження функції інших екзокринних залоз (потових, залоз шлунково-кишкового тракту), які призводять до розвитку сухості шкіри, атрофії слизової оболонки шлунку та кишечника.

До системних проявів відносяться

лімфаденопатії, артралгії або артрити, синдром Рейно, ураження шлунково-кишкового тракту, легень, серця, нирок, цитопенії, феномени, пов'язані з гіперпродукцією антитіл (синдром гіперв'язкості, поява кріоглобулінів, ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл, антитіл Ro/SS-A та La/SS-B [4]. Комбінація проявів сухого синдрому та системних проявів у різних виглядах надзвичайно утруднює діагностику і збільшує тривалість періоду з моменту появи скарг до установлення правильного діагнозу.

Облігатним елементом хвороби Шегрена є ураження слинних залоз – їх лімфолазмоцитарна інфільтрація, яка призводить до зменшення продукції слини. Гіпосалівація в поєднанні з іншими імунними порушеннями призводить до зміни мікробного пейзажу ротової порожнини, що спричиняє ураження слизової оболонки та зубів.

При хворобі Шегрена спостерігається перебудова структури дентину, яка при-

зводить до швидкого розвитку пришиєчного карієсу, відмінного від звичайного, пов'язаного з особливостями гігієни ротової порожнини. Відмічається також гірша виживаємість пломб та переносимість незнімних і знімних зубних протезів [5]. Тому вивчення особливостей ураження ротової порожнини та його поєднання з іншими проявами хвороби, а також вдосконалення методів діагностики і лікування, є актуальним завданням. Метою дослідження було вивчення особливостей ураження ротової порожнини при хворобі Шегрена в поєднанні з системними проявами.

Матеріали і методи

Обстежено 25 хворих з хворобою Шегрена, всі жінки, середній вік хворих становив $56,4 \pm 1,1$ року. Тривалість захворювання становила від 2 до 6 років (в середньому $4,2 \pm 0,2$ року).

Проведене клінічне та лабораторно – інструментальне дослідження, що включало аналіз скарг, збір анамнезу. Дослідження проводили ревматолог, стоматолог та офтальмолог. При об'єктивному дослідженні звертали особливу увагу на стан слизової оболонки очей та ротової порожнини. Проводили тест Ширмера, визначали швидкість нестимульованої саливації та вміст лізоциму у слині, посів ротового вмісту для вивчення мікрофлори.

Лабораторне дослідження включало загальні аналізи крові, сечі, вміст загального білка та фракцій, глюкози, білірубину, креатиніну, виявлення ревматоїдного фактору. Виявляли антинуклеарні антитіла, антитіла Ro/SS-A та La/SS-B. Проводили ЕКГ та рентгенографію органів грудної клітки.

Діагноз верифікували за критеріями Інституту ревматології (2001)[1].

Одержані результати та їх обговорення

В результаті дослідження виявлено, що скарги на сухість в роті та утруднення при ковтанні сухої їжі, необхідність запивати її пред'являли всі хворі, рецидивуючі паротити відмічали 16 хворих (65 %). Скарги на сухість очей та відчуття "піску" в

них визначали 23 хворих (92 %). Періодичні артралгії турбували 17 хворих (68 %), періодично виникаюча дисфагія — 3 хворих (12 %).

Збільшення підщелепних, заушних та шийних лімфовузлів відмічалось у 13 хворих (52 %). Синдром Рейно спостерігався у 10 хворих (40 %).

Часткова адентія виявлена у 23 (92 %) хворих і повна – у 2 (8 %) хворих. У всіх хворих виявлено пришиєчний карієс різного ступеня вираженості. Слизова оболонка ротової порожнини у всіх хворих була суха, гіперемована спостерігались тріщини в кутах рота, у трьох хворих спостерігалось тяжке ураження слизової оболонки ротової порожнини – різка гіперемія слизової, гладка, червона слизова язика – «палаючий рот». Хронічний генералізований пародонтит легкого ступеня спостерігався у 14 хворих (56 %), пародонтит середнього ступеня – у 11 хворих (44 %). Індекс гігієни ротової порожнини Грін-Верміліона становив $5,5 \pm 0,03$, що відповідає незадовільному рівню гігієни ротової порожнини.

Зменшення сльозовиділення у тесті Ширмера менше 10 мм /5 хв (в середньому — $5,5 \pm 0,05$ мм) спостерігалось у 24 хворих, у всіх хворих спостерігалось зменшення спонтанної саливації до 1,5 мл /15 хв. Виявлено зменшення вмісту лізоциму в слині до 75 мкг/мл, що в поєднанні зі зниженням продукції слини призвело до збільшення активності в ротовій порожнині патогенної мікрофлори (*Enterococcus faecalis* виявлений у 15 хворих (59 %), *Enterobacter spp.* – у 17 (68 %) та грибів роду *Candida* (виявлені у всіх хворих).

Зменшення вмісту гемоглобіну менше 110 г/л виявлено у 17 хворих (68 %), збільшення ШОЕ вище 15 мм /год – у 5 (20 %). Збільшення вмісту г-глобулінів більше 21 % — у 15 хворих (60 %). Ревматоїдний фактор виявлено у 9 хворих (36 %), антинуклеарні антитіла у низькому титрі – у 15 хворих (60 %), антитіла до Ro/SS-A та La/SS-B – у 8 хворих (32 %).

Висновки

Таким чином, хвороба Шегрена характеризується різноманітністю системних уражень і облігатним ураженням слизової оболонки ротової порожнини та зубів за рахунок аутоімунного процесу. Зниження місцевої резистентності потребує постійного контролю та об'єднання зусиль ревматолога, офтальмолога і стоматолога для оптимального лікування.

Література

1. Національний підручник з ревматології./ За ред В.М.Коваленка, Н.М.Шуба. К.:Моріон, 2013. – 671 с.
2. Kassan S.S. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. / Kassan S.S., Moutsopoulos H.M.// Arch.Intern.Med.- 2004- Vol.164.-pp 1275–1284
3. Ramos–Casals M. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. /Ramos–Casals M., Tzioufas A., Font J.// Ann.Rheum.Dis.- 2005.- Vol.64, № 1.- pp. 347–354.
4. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн. Избранные лекции по клинической ревматологии. Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.), Москва, Медгиз, 2001.- С.112–132.
5. Григорьев С.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена. Автореф. дисс. д.мед.н./ Григорьев С.С.- Екатеринбург, 2011.- 40 с.

References

1. National guidelines of rheumatology Red. V.M.Kovalenko, N.M. Schuba. Kiev.:Morion, 2013. – 671 p. (in Ukrainian).
2. Kassan S.S., Moutsopoulos H.M. 2004 «Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome». Arch.Intern.Med., Vol.164, pp. 1275–1284
3. Ramos–Casals M., Tzioufas A., Font J. 2005 «Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts». Ann.Rheum.Dis., Vol.64, №1, pp. 347–354.
4. Vasiliev V.I., Simonova M.V., Safonova T.N. Criteria of the diagnosis Sjogren's disease and syndrome. In. Selected lectures on clinical rheumatology. Nasonova V.A., Bunchuk N.V., Moscow, Medgiz, 2001: 112–132. (in Russian)
5. Grigoriev S.S. Complex dental rehabilitation

patients with Sjogren's syndrome. Abstract. These MD PhD Ekaterinburg, 2011, 40 p. (in Russian).

Резюме

ПОРАЖЕНИЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

Якименко Д.О.

Изучали характер поражения ротовой полости у 25 больных с болезнью Шегрена. Все обследованные женщины, средний возраст $56,4 \pm 1,1$ года. Диагноз верифицировали по критериям Института ревматологии (2001). Проводили клиническое и лабораторно-инструментальное исследование, включавшее субъективное и объективное исследование, общие анализы крови и мочи, определение содержания общего белка и фракций, ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, антител Ro/SS-A и La/SS-B.

Выявлено ухудшение гигиены ротовой полости (увеличение индекса Грин-Вермилиона), пришеечный кариес, частичная (у 23 больных) и полная (у 2 больных) адентия, увеличение в объеме околоушных и подчелюстных слюнных желез (у 13 больных). Наблюдали уменьшение скорости саливации и выделения слез, содержания лизоцима в слюне, преобладание в микробном пейзаже ротовой полости *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp. и грибов рода *Candida*.

У части больных наблюдалась анемия (у 17 обследованных – 68 %), увеличение СОЭ (у 5 больных – 20 %), содержания г-глобулинов (у 15 больных – 60 %), выявлен ревматоидный фактор (у 9 обследованных – 36 %), антинуклеарные антитела (у 15 обследованных – 60 %) и антитела Ro/SS-a и La/SS-B (у 8 больных – 32 %).

Таким образом, болезнь Шегрена характеризуется облігатним поражением слизистой оболочки ротовой полости и зубов за счет аутоиммунного процесса и требует постоянного контроля ревматолога, офтальмолога и стоматолога.

Ключевые слова: *болезнь Шегрена, гигиена ротовой полости, аутоантитела*

Summary

DEFEAT MOUTH DISEASE SJOGREN

Yakimenko D.O.

We studied the nature of lesions of the oral cavity in 25 patients with Sjogren's disease. All surveyed women, average age $54,2 \pm 1,1$ years. The diagnosis is verified by the Institute of Rheumatology criteria (2001). Clinical and laboratory researchs are conducted which included subjective and objective study of general blood and urine tests, determination of total protein and fractions, rheumatoid factor, antinuclear antibodies, antibodies Ro / SS-A and La / SS-B.

Deterioration of oral hygiene (increase index Green — Vermilion), cervical caries, partial (in 23 patients) and complete (2 patients) aedentia, an enlargementses of parotid and submandibular salivary glands were revealed. There was a decrease in the rate salivation and tears secretion content of lysozyme in saliva, the prevalence in the

microbial landscape of oral cavity Enterococcus faecalis, Enterobacter spp. and fungi of the genus Candida.

The majority of patients anemia (17 surveyed – 68 %), increased erythrocyte sedimentation rate (in 5 patients – 20 %), γ -globulin (in 15 patients – 60 %)were observed; content rheumatoid factor (in 9 surveyed – 36 %), antinuclear antibodies (in 15 surveyed – 60 %), antibodies Ro / SS-a and La / SS-B (in 8 patients– 32 %) were found.

Thus, Sjogren's disease is characterized by obligate lesions of oral mucosa and teeth due to an autoimmune process and requires constant monitoring rheumatologist, ophthalmologist and dentist.

Key words: *Sjogren's disease, oral hygiene, autoantibodyes*

Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.314.8-007-036-056.7

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНОМАЛИЙ
ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ МУДРОСТИ**

Желнин Е.В.

Харьковский национальный медицинский университет; tana_zv@list.ru

Проведенное исследование посвящено изучению полиморфизмов генов-кандидатов IL1 β и TNFRSF11B и их ассоциации с затрудненным прорезыванием зубов мудрости. Носительство генотипа CC гена IL1 β является фактором повышенного риска развития патологии, а носительство генотипа TT не отражало связи с развитием патологии. Носители генотипа Lys/Lys гена TNFRSF11B имели повышенный риск развития затрудненного прорезывания зубов мудрости, а генотипов Lys/Asp и Asp/Asp – низкую степень ассоциации с развитием данной патологии.

Ключевые слова: *ген интерлейкина 1 β , ген остеопротегерина, затрудненное прорезывание зубов мудрости*

Вступление

Проблема развития патологических состояний, обусловленных аномалиями формирования и прорезывания зубов мудрости, остается актуальной в современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в связи с большим количеством пациентов. Значительное количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено форми-

рованию и прорезыванию зубов мудрости, а также осложнений, вызванных затрудненным прорезыванием третьих моляров [1, 2, 3]. Возникшее по различным причинам затрудненное прорезывание нижнего зуба мудрости может, в свою очередь, вызвать целый ряд патологических процессов: перикоронарит, язвенный гингивит, стоматит, остеомиелит нижней челюсти, околочелюстную

флегмону, невралгию тройничного нерва [3, 4, 5, 6]. Из фолликула ретинированного нижнего зуба мудрости при затрудненном его прорезывании может развиваться фолликулярная киста с деструкцией альвеолярной кости и последующим переломом челюсти. Причинами нарушения прорезывания, ретенции и аномалии положения могут быть объяснены анатомическими особенностями [3, 4, 5, 7]. Авитаминозы, рахит, инфекционные заболевания, нарушение эндокринного баланса, особенно развивающиеся в юношеском возрасте и в период прорезывания зубов мудрости, способствуют возникновению условий, при которых эти зубы прорезываются с затруднениями и осложнениями [4, 5].

Процесс затрудненного прорезывания зубов сопряжен с функциональной активностью системы провоспалительных цитокинов и их индуцирующим влиянием на течение и исход воспалительной реакции. Степень функционирования системы цитокинов определяется генетическими свойствами. Определяющее значение имеет полиморфизм генов, кодирующих экспрессию рецепторов либо сигнальных регуляторов клеток моноцитарно-лимфоцитарного звена, цитокинов. В этой связи, представляется перспективным проведение молекулярно-генетического анализа иммунорегуляторных веществ, участвующих как в поддержании защитных свойств ткани дистопированных зубов, так и в иницировании остеосинтеза или резорбции альвеолярной кости.

Комплексное изучение молекулярно-генетических особенностей факторов иммунитета и маркеров костного метаболизма при затрудненном прорезывании зубов является перспективным направлением для разработки методов прогнозирования и определения дальнейшей тактики при данной патологии.

Целью исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов иммунорегуляторных цитокинов IL-1 β и TNFRSF11B у пациентов с затрудненным прорезыванием зубов мудрости (ЗПЗ).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 32 человека с нарушенным/затрудненным прорезыванием зубов мудрости в возрасте от 18 до 40 лет обоего пола (женщины 59 %, мужчины 41 %). Контрольную группу составили 60 человек без признаков деструктивно-воспалительных заболеваний органов ротовой полости, находившихся на профилактическом стоматологическом осмотре.

Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из биологического материала (ротовой жидкости) с помощью реагента «ДНК-экспресс» НПФ ЛИТЕХ (Россия). Использовали диагностические тест-системы «ДНК-экспресс» T-31C гена IL-1 β и Lys3Asp гена TNFRSF11B, производства НПФ ЛИТЕХ (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК в реальном времени с последующей визуализацией по кривым плавления. Амплификацию проводили на амплификаторе «Rotor-Gene 6000» (Австралия).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6. Частоту каждого из полиморфизмов определяли с помощью анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2), различия количественных показателей между группами определяли посредством дисперсионного анализа (F-крит) с уровнем значимости $p < 0,05$. Ассоциации аллелей и генотипов с признаками ЗПЗ оценивали с помощью отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов *odds ratio*, OR, по формуле: $OR = (a \times d) / (b \times c)$, где a — частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b — частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке [8].

Результаты и их обсуждение

Частота генотипа CC, сопряженного с гиперпродукцией [5] провоспалительного цитокина IL-1 β в группе пациентов с ЗПЗ (12,5 %) статистически достоверно ($p =$

0,032) превышала частоту в контрольной группе (6,7 %) практически в 2 раза (рис. 1). Учитывая важную роль, которую играет IL-1 β в индукции воспалительного процесса с активацией фагоцитирующих мононуклеаров – остеокластов с последующей резорбцией альвеолярной кости, можно предположить, что носительство полиморфного варианта CC гена IL-1 β сопровождалось нарушением остеосинтеза с проявлением ЗПЗ.

Отмечалось статистически недостоверное уменьшение частоты генотипа TT (31,3 %) в группе с ЗПЗ в сравнении с частотой в контрольной группе (41,7 %), что свидетельствовало об уменьшении протективного влияния цитокина IL-1 β у пациентов с аномалиями прорезывания зубов. Частоты встречаемости генотипа TC в группе пациентов с ЗПЗ и в контрольной группе имели близкие значения 56,3 % и 51,7 % соответственно (рис. 1).

Далее изучена частота полиморфизмов гена TNFRSF11B в группе пациентов с ЗПЗ и контрольной группе (рис. 2).

Частота встречаемости генотипа Lys/Lys с ЗПЗ превышала в 1,9 раза исследуемый показатель в контрольной группе, данное отличие являлось статистически значимым (рис. 2). Известно, что генотип Lys/Lys сопряжен с увеличением продукции белка OPG, связывающим RANK-лиганд, тем самым блокируя механизм активации остеокластогенеза. Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости генотипа Lys/Asp выявили статистически достоверные отличия у пациентов с ЗПЗ и контрольной группой. По данному генотипу отмечалось снижение более чем в 2 раза количества лиц с ЗПЗ в сравнении с контролем. Можно предположить, что процесс ЗПЗ у большей половины наблюдавшихся лиц имеет генетические маркеры остеоформирования или полиморфный вариант Lys/

Lys гена TNFRSF11B.

Носительство генотипа CC (OR = 2,0, ДИ 0,465 — 8,597) является фактором повышенного риска развития патологии, а носительство генотипа TT (OR = 0,64, ДИ 0,26 — 1,58) и TC (OR = 1,2, ДИ 0,5 — 2,85) не отражали связи с НПЗ (табл. 1). Патологический генотип CC гена IL1 β связан с активным синтезом провоспалительного цитокина, что является индуцирующим фактором костной резорбции, ретенции зубов, прогрессировании воспалительных осложнений ЗПЗ.

Таким образом, CC генотип гена IL1 β имеет тенденцию к ассоциации с риском ЗПЗ, однако уровень статистической значимости достигнут не был ($\chi^2 = 1,494$; $p = 0,494$). Учитывая важную роль иммунорегулятора IL-1 β , которую он играет в индукции воспалительного процесса, вполне допустимо предположить, что у пациентов с генотипом CC гена IL-1 β ЗПЗ имеет агрессивное течение с развитием осложнений.

Отсутствие влияния на развитие ЗПЗ полиморфного маркера -31T > C гена IL1 β ,

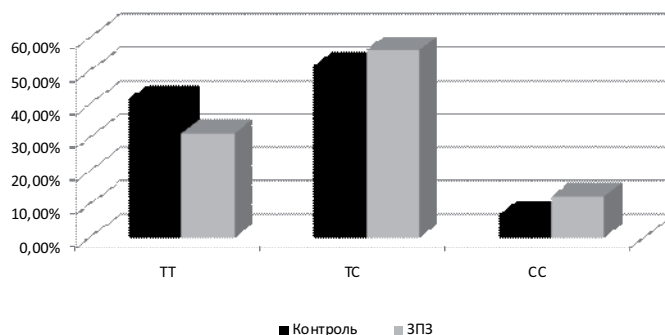


Рис. 1. Частота встречаемости полиморфизмов гена IL-1 β среди пациентов с затрудненным прорезыванием зубов и в контрольной группе

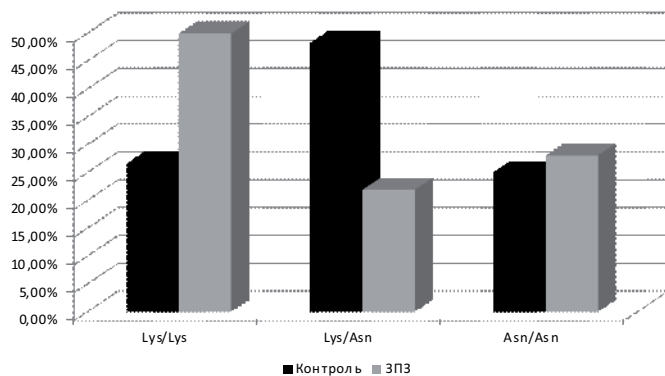


Рис. 2. Частота встречаемости полиморфизмов гена TNFRSF11B среди пациентов с затрудненным прорезыванием зубов и в контрольной группе

Таблица 1
Распределение частот генотипов полиморфизма –31T > C гена IL1β и степень ассоциации с нарушением прорезывания зубов

Генотипы	5 группа (N = 32)		Контроль (N = 60)		OR	95 % ДИ	χ ²	p (χ ²)
	п	%	п	%				
ТТ	10	31,3	25	41,7	0,636	0,257 — 1,576	1,494	0,494
ТС	18	56,3	31	51,7	1,203	0,508 — 2,85		
СС	4	12,5	4	6,7	2,000	0,465 — 8,597		

Таблица 2
Распределение частот генотипов полиморфизма Lys3Asp гена TNFRSF11B и степень ассоциации с нарушением прорезывания зубов

Генотипы	5 группа (N = 32)		Контроль (N = 60)		OR	95 % ДИ	χ ²	p (χ ²)
	п	%	п	%				
Lys/Lys	16	50,0	16	0,267	2,750	1,12 — 6,755	7,078	0,03
Lys/Asp	7	21,9	29	0,483	0,299	0,112 — 0,797		
Asp/Asp	9	28,1	15	0,250	1,174	0,446 — 3,088		

вероятно, связано с возможным существованием других этиологических факторов данной патологии.

Изучение степени ассоциации полиморфизма Lys3Asp гена TNFRSF11B и ЗПЗ показало, что вероятность возникновения ЗПЗ у носителей генотипа Lys/Lys (OR = 2,75, ДИ 1,12-6,755) статистически достоверна и значительно выше по сравнению с носителями иных генотипов (табл. 2).

Варианты генотипов Lys/Asp (OR = 0,299, ДИ 0,112 — 0,797) и Asp/Asp (OR = 1,174, ДИ 0,446 — 3,088) имели низкую степень ассоциации с ЗПЗ. Следовательно, регуляторный синтез остеопротегерина при ЗПЗ оказывал влияние на дифференцировку остеобластов с последующим остеосинтезом.

При выявлении ассоциации полиморфного варианта гена TNFRSF11B с развитием ЗПЗ установлено, что повышенный риск имели носители генотипа Lys/Lys, обеспечивающего функциональную генерацию остеобластов. Вероятно, связь данной патологии и остеопродуктивной функции можно рассматривать как протективный или приспособительный механизм, направленный на преодоление задержки роста и развития зубов.

Оценивая в комплексе генетические варианты и клинические признаки длительности прорезывания зубов, сочетания воспалительных явлений, можно создать прогностическую модель. Данная модель позво-

лит определить эффективную лечебно-диагностическую тактику при НПЗ.

Выводы

Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров –31T > C гена IL1β и Lys/3Asp гена TNFRSF11B в группе у пациентов с затрудненным прорезыванием зубов муд-

рости установило:

1. Носительство генотипа СС гена IL1β является фактором повышенного риска развития патологии, а носительство генотипа ТТ не отражает связи с развитием патологии.
2. Носители генотипа Lys/Lys гена TNFRSF11B имеет повышенный риск развития затрудненного прорезывания зубов мудрости, а генотипов Lys/Asp и Asp/Asp – низкую степень ассоциации с развитием данной патологии.

Литература

1. Малыгин Ю. М. Современная технология определения вероятности прорезывания верхних и нижних третьих моляров / Ю. М. Малыгин, Ю.А.Ахмедханов // Ортодонтический реферативный журнал. – 2004. – №3. – С. 62–65.
2. Малыгин Ю. М. Влияние отсутствия впереди стоящих зубов на прорезывание третьих моляров / Ю. М. Малыгин, Ю. А. Ахмедханов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2004. – № 3-4. – С. 37–39.
3. Руденко А. Т. Патология прорезывания зубов мудрости. А. Т. Руденко // Л., 1971. – 79 с.
4. Стадницкая Н. П. Особенности и аномалии развития третьих моляров (диагностика, клиника, лечение) : автореф. дис. на соискание науч. степени кан. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Н. П. Стадницкая. – Москва, 2009. – 20 с.
5. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein / Hall, S.K., Perregaux D.G, Gabel C.A, Woodworth T, Durham L.K, Huizinga T.W, Breedveld F.C,

- Seymour A.B. // *Arthritis Rheum.* – 2004, Jun. – № 50(6). – P. 1976–1983.
6. Werkmaister R. Relationship between lower wisdom tooth position and cyst development, deep abscess formation and mandibular angle fracture / R. Werkmaister, T. Fillies // *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 33, №3. – P. 164–169.
 7. Сысолятин С. П. Методы прогнозирования прорезывания третьих моляров / С. П. Сысолятин, С. Н. Попов // *Здоровье и образование в XXI веке. Концепция болезней цивилизации : VIII Международный конгресс, 14-17 ноября 2007 г. : научные труды.* – М., 2007. – С. 609.
 8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва // М. : МедиаСфера, 2003. – С. 312.

References

1. Malygin Yu. M., Akhmedkhanov Yu. A. 2004, *Sovremennaya tekhnologiya opredeleniya veroyatnosti prorezyvaniya verkhnikh i nizhnikh tretikh molyarov, Ortodonticheskiy referativnyy zhurnal*, No 3, pp. 62–65. (in Russian).
2. Malygin Yu. M., Akhmedkhanov Yu. A. 2004, *Vliyaniye otsutstviya vperedi stoyaschiykh zubov na prorezyvaniye tretikh molyarov, Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, No 3-4, pp. 37–39. (in Russian).
3. Rudenko A. T. 1971, *Patologiya prorezyvaniya zubov mudrosti*, L., 1971, 79 p. (in Russian).
4. Stadnitskaya N. P. 2009, *Osobennosti i anomalii razvitiya tretikh molyarov (diagnostika, klinika, lechenie) : avtoref. dis. na soiskanie nauch. stepeni kan. med. nauk : spec. 14.00.21 «Stomatologiya»*, Moskva, 20 p. (in Russian).
5. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A., Woodworth T., Durham L.K., Huizinga T.W., Breedveld F.C., Seymour A.B. 2004, *Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein, Arthritis Rheum*, No 50(6), pp. 1976–1983.
6. Werkmaister R., Fillies T. 2005, *Relationship between lower wisdom tooth position and cyst development, deep abscess formation and mandibular angle fracture, J. Cranio-Maxillofac. Surg.*, Vol. 33, No 3, pp. 164–169.
7. Sysolyatin S.P., Popov S.N. 2007, *Metody prognozirovaniya prorezyvaniya tretikh molyarov, Zdorove i obrazovanie v XXI veke. Kontseptsiya bolezney tsivilizatsii, VIII Mezhdunarodnyy kongress, 14-17 noyabrya 2007, nauchnye trudy, M., p. 609.*
8. Rebrova O. Yu. 2003, *Statisticheskiy analiz*

meditsinskiykh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA, M. : MediaSfera, p. 312. (in Russian).

Резюме

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНОМАЛІЙ ПРОРІЗУВАННЯ ЗУБІВ МУДРОСТІ

Желнін Є.В.

Проведене дослідження присвячене вивченню поліморфізмів генів-кандидатів IL1 β та TNFRSF11B та їх асоціації з утрудненим прорізуванням зубів мудрості. Носійство генотипу SS гена IL1 β є чинником підвищеного ризику розвитку патології, а носійство генотипу TT не відображало зв'язку з розвитком патології. Носії генотипу Lys/Lys гена TNFRSF11B мали підвищений ризик розвитку утрудненого прорізування зубів мудрості, а генотипів Lys/Asp і Asp/Asp – низьку ступінь асоціації з розвитком даної патології.

Ключові слова: *ген інтерлейкіну 1 β , ген остеопротегерину, ускладнене прорізування зубів мудрості*

Summary

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF WISDOM TEETH ERUPTION ABNORMALITIES

Zhelinin Ye.V.

This study deals with the study of IL1 β and TNFRSF11B candidate genes polymorphisms and their association with difficult wisdom teeth eruption. IL1 β gene SS genotype is a factor of increased risk of this abnormality development and TT genotype was not found to reflect the connection with the development of the abnormality. TNFRSF11B gene Lys/Lys genotype was found to be associated with an increased risk of difficult wisdom teeth eruption and Lys/Asp and Asp/Asp genotypes were observed to have low degree of association with the development of this pathology.

Keywords: *1 β interleukin gene, osteoprotegerin gen, difficult wisdom teeth eruption*

Впервые поступила в редакцию 30.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.248-07-478.75+575.22

С159Т ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CD14 РЕЦЕПТОРА И АНТИЭНДОТОКСИНОВЫЙ ИММУНИТЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТЫМИ И РЕДКИМИ ОБОСТРЕНИЯМИ АСТМЫ

Бисюк Ю. А., Курченко А. И., Кондратюк В. Е., Дубовой А. И.

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев,
e-mail: bisyuk@gmail.com*

Изучен С159Т полиморфизм гена CD14 рецептора, антиэндотоксинный иммунитет у 219 пациентов с редкими и у 112 с частыми обострениями бронхиальной астмы. Установлено, что в популяции АР Крым риск развития астмы с редкими обострениями повышен ($ОШ = 1.502, p = 0,041$) при наличии генотипов СТ или ТТ. Риск развития бронхиальной астмы с частыми обострениями не зависит от С159Т полиморфизма. У пациентов с ТТ генотипом наблюдается гиперпродукция антиэндотоксинных антител класса М и sCD14.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, эндотоксин, полиморфизм С159Т рецептора CD14.*

Введение

Бронхиальная астма (БА) с частыми обострениями относится к фенотипу, который характеризуется тяжёлым течением и низкой эффективностью лечения, что объясняется огромной разнообразностью вариантов хронического воспаления [1].

Эндотоксин грамотрицательных бактерий является одним из основных индукторов воспаления и при попадании в организм связывается со специфическим белком LBP (Lipopolysaccharide binding protein) с последующим присоединением к рецепторам CD14 и TLR-4 на поверхности моноцитов, макрофагов и гранулоцитов [2]. Функция растворимой формы CD14 (sCD14) рецептора связана с активацией клеток, на поверхности которых отсутствует данный рецептор [3].

Эффекты эндотоксина могут быть связаны с полиморфизмом генов, которые кодируют CD14 рецептор. Данный ген локализован в длинном плече 5 хромосомы в близости к локусу 5q31-q33, в котором находятся гены, ответственные за синтез IgE. Полиморфизм гена рецептора CD14 в 159 позиции промоторного участка с замещением

цитозина (C-cytosine) тиминном (T-Thymine) и присутствием в популяции гомозигот по цитозину и тимину (СС, ТТ) и гетерозиготы цитозин-тимин (СТ) является наиболее часто изучаемым [4].

Было обнаружено, что ТТ генотип связан с высоким уровнем циркулирующего sCD14 и слабыми положительными кожными тестами, а для СС генотипа характерны высокий уровень общего IgE и резко положительные кожные пробы [5].

В популяции АР Крым исследований по изучению состояния антиэндотоксинного иммунитета с учётом полиморфизма С159Т гена рецептора CD14 у больных с редкими и частыми обострениями астмы не проводились.

Цель исследования – изучить полиморфизм С159Т гена CD14 рецептора и состояние антиэндотоксинного иммунитета у больных с редкими и частыми обострениями бронхиальной астмой в популяции АР Крым.

Материал и методы

В исследования был включён 331 больной БА. Диагноз и лечение бронхиальной астмы проводились в соответствии с критериями действующего при-

каза МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. 4 и более обострений за последний год считали критерием для фенотипа БА с частыми обострениями [6].

Для анализа полиморфизма гена CD14 (C159T) был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови пациентов с БА и здоровых добровольцев с помощью набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью наборов «Мутация антигена дифференцировки моноцитов C-159T» («Литех», РФ) согласно инструкции производителя. Идентификация продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электрофореза с помощью готового набора производства «Литех», РФ.

Группу контроля для генетического исследования составили 285, а для оценки антиэндотоксинового иммунитета 92 практически здоровых лиц АР Крым. Все волонтеры исследовались на предмет аллергической патологии посредством изучения анамнеза и проведения кожных аллерготестов. Для проведения кожных «прик» тестов использовали аллергены производства «Иммунолог», г. Винница.

Уровни антиэндотоксиновых антител классов А, М, G (соответственно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) в сыворотке и секреторного антиэндотоксинового иммуноглобулина А (анти-ЭТ-sIgA) в индуцированной мокроте определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» [7-8]. Уровни анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG выражали в условных единицах оптической (ед. опт. пл.) плотности конечного продукта фер-

ментативной реакции.

Уровень sCD14 в сыворотке и индуцированной мокроте определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Hbt Human sCD14 ELISA Kit, Product Number: HK320» производства «Nycult biotechnology» (Голландия). Оптическую плотность определяли на анализаторе «StatFax 2100» на длине волны 450 нм. Содержание sCD14 в сыворотке выражали в мкг/мл, в индуцированной мокроте – в нг/мл.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «Minitab 16». При анализе проверки распределения на нормальность использовали тест Колмогорова-Смирнова, сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием U-критерия Манна-Уитни и сравнение средних двух независимых выборок по критерию Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений для параметрических методов и медианы (Me) с 1 (Q1) и 3 (Q3) квартилем для непараметрических. При множественном сравнении показателей антиэндотоксинового иммунитета использовали критерий Краскела-Уоллиса.

Для установления распределения генотипов соответственно закону Харди-Вайнберга использовали точный тест Фишера и χ^2 . Для определения разницы в частоте генотипов и аллелей контроля и больных с бронхиальной астмой была использована логистическая регрессия с помощью on-line калькулятора (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>) с вычислением отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ).

В нашей работе риск по аллелю Т подразумевал доминантную модель Т, когда частота генотипа СТ объединя-

ется с генотипом ТТ и сравнивается с генотипом СС. Для модели с риском по аллелю С генотип СС объединяется с генотипом СТ и сравнивается с генотипом ТТ. Подсчёт частоты аллеля С проводили по следующей формуле: частота аллеля С = $n_{CC} \cdot 2 + n_{CT}$, где n_{CC} – количество исследуемых с генотипом СС, n_{CT} – количество исследуемых с генотипом СТ; для аллеля Т использовалась аналогичная формула: частота аллеля Т = $n_{TT} \cdot 2 + n_{CT}$, где n_{TT} – количество исследуемых с генотипом СС, n_{CT} – количество исследуемых с генотипом СТ.

Для всех пациентов и волонтеров получено добровольное письменное согласие на участие в научном исследовании, на которое есть разрешение комиссии по биоэтике ГУ «КГМУ имени С.И. Георгиевского».

Результаты и обсуждение

В нашей работе было выявлено 219 пациентов с редкими и 112 с частыми обострениями БА.

Распределение генотипов контрольной группы ((СС – 97 (34 %), СТ – 146 (51 %), ТТ – 42 (15 %)) достоверно не отличалось ($\chi^2 = 3,318$, $P = 0,190$) от пациентов с частыми обострениями БА ((СС – 49 (44 %), СТ – 48 (43 %), ТТ – 15 (13 %)). Риск по аллелю Т ([СС] <-> [СТ+ТТ]) выявил тенденцию (ОШ = 0,663, ДИ = [0,424-1,037] $\chi^2 = 3,26$, $p = 0,071$) к уменьшению СТ+ТТ генотипа у больных с частыми обострениями БА ((СС – 49 (44%), СТ+ТТ – 63 (56%)) по сравнению с контролем ((СС – 97 (34%), СТ+ТТ – 188 (66%)). При сравнении риска по аллелю С ([СС+СТ] <-> [ТТ]) достоверных отличий ((ОШ = 1,118, ДИ = [0,592-2,109], $\chi^2 = 0,12$, $p = 0,731$) между контролем ((СС+СТ – 243 (85%), ТТ – 42 (15%)) и группой с частыми обострениями БА ((СС+СТ – 97 (87%), ТТ – 15 (13%)) не было выявлено. Разница частот аллелей ([С] <-> [Т]) также достоверно не отличалась (ОШ = 0,790, ДИ = [0,572-1,090], $\chi^2 = 2,07$, $p = 0,150$) между

контролем ((С – 340 (60%), Т – 230 (40%)) и пациентами (С – 146 (65%), Т – 78 (35%)).

Анализ результатов не выявил связи частоты распределения генотипов и аллелей у больных с частыми обострениями БА по сравнению с контролем. Следующим этапом работы стал анализ частоты генотипов у больных с редкими обострениями БА в сравнении с контролем.

В контрольной группе частота распределения генотипов СС – 97 (34%), СТ – 146 (51%), ТТ – 42 (15%) достоверно не отличалась ($\chi^2 = 4,767$, $P = 0,092$) от БА с редкими обострениями ((СС – 56 (26%), СТ – 121 (55%), ТТ – 42 (19%)). Анализ риска по аллелю Т ([СС] <-> [СТ + ТТ]) выявил, что частота генотипа СТ + ТТ у больных с редкими обострениями БА ((163 (74%)) достоверно выше (ОШ = 1,502, ДИ=[1,017-2,218], $\chi^2 = 4,20$, $p = 0,041$) контроля (188 (66%)). При сравнении риска по аллелю С ([СС + СТ] <-> [ТТ]) достоверных отличий (ОШ = 0,728, ДИ = [0,455-1,165] $\chi^2 = 1,76$, $p = 0,185$) между контролем ((СС + СТ – 243 (85%), ТТ – 42 (15%)) и группы пациентов с редкими обострениями БА ((177 (81%), ТТ – 42 (19%)) не было выявлено. В свою очередь было обнаружено достоверные отличия ((ОШ = 1,301, ДИ = [1,011-1,672], $\chi^2 = 4,20$, $p = 0,040$) в разнице частот аллелей ([С] <-> [Т]) для контроля ((С – 340 (60%), Т – 230 (40%)) и больных с редкими обострениями БА ((С – 233 (53%), Т – 205 (47%)).

С учётом достоверного увеличения частоты СТ+ТТ генотипа и Т аллеля у пациентов с редкими обострениями БА необходимо сравнить данные распределения с группой частых обострений.

Доминантная модель по аллелю Т ([СС] <-> [СТ + ТТ]) выявила высокую частоту (ОШ = 2,264, ДИ = [1,399-3,663], $\chi^2 = 11,31$, $p = 0,001$) генотипа СТ + ТТ у пациентов с редкими обострениями астмы (74 %) в сравнении с группой

частых обострений (56 %). Разница частот аллелей С и Т также была достоверной (ОШ = 1,647, ДИ = [1,181-2,297], $\chi^2 = 8,69$, $p = 0,003$) между данными группами.

Выявленные отличия могут быть связаны с состоянием антиэндотоксического иммунитета. Содержание антиэндотоксических антител класса А (ед. опт. пл) в сыворотке и индуцированной мокроте у пациентов с частыми ((Анти-ЭТ-IgA: СС (Ме – 0,252, Q1 – 0,194, Q3 – 0,341), СТ (Ме – 0,264, Q1 – 0,195, Q3 – 0,332), ТТ (Ме – 0,280, Q1 – 0,204, Q3 – 0,304); Анти-ЭТ-sIgA: СС (Ме – 0,152, Q1 – 0,122, Q3 – 0,199), СТ (Ме – 0,155, Q1 – 0,120, Q3 – 0,201), ТТ (Ме – 0,164, Q1 – 0,110, Q3 – 0,262)) и редкими ((Анти-ЭТ-IgA: СС (Ме – 0,233, Q1 – 0,183, Q3 – 0,326), СТ (Ме – 0,265, Q1 – 0,199, Q3 – 0,310), ТТ (Ме – 0,244, Q1 – 0,207, Q3 – 0,318); Анти-ЭТ-sIgA: СС (Ме – 0,162, Q1 – 0,118, Q3 – 0,189), СТ (Ме – 0,146, Q1 – 0,113, Q3 – 0,192), ТТ (Ме – 0,156, Q1 – 0,102, Q3 – 0,205)) обострениями БА при множественном анализе достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от контроля ((Анти-ЭТ-IgA (Ме – 0,266, Q1 – 0,184, Q3 – 0,354); Анти-ЭТ-sIgA: (Ме – 0,178, Q1 – 0,119, Q3 – 0,217)).

Уровни антиэндотоксических антител класса М и G (ед. опт. пл) были достоверно выше ($p < 0,001$) контроля ((Анти-ЭТ-IgM (Ме – 0,322, Q1 – 0,203, Q3 – 0,400); Анти-ЭТ-IgG (Ме – 0,357, Q1 – 0,261, Q3 – 0,442)) для пациентов с частыми ((Анти-ЭТ-IgM: СС (Ме – 0,377, Q1 – 0,308, Q3 – 0,481), СТ (Ме – 0,425, Q1 – 0,324, Q3 – 0,479), ТТ (Ме – 0,348, Q1 – 0,233, Q3 – 0,464); Анти-ЭТ-IgG: СС (Ме – 1,014, Q1 – 0,764, Q3 – 1,264), СТ (Ме – 0,899, Q1 – 0,634, Q3 – 1,245), ТТ (Ме – 1,239, Q1 – 0,823, Q3 – 1,533)) и редкими ((Анти-ЭТ-IgM: СС (Ме – 0,389, Q1 – 0,299, Q3 – 0,469), СТ (Ме – 0,401, Q1 – 0,317, Q3 – 0,476), ТТ (Ме – 0,455, Q1 – 0,389, Q3 – 0,534); Анти-ЭТ-IgG: СС (Ме

– 1,035, Q1 – 0,713, Q3 – 1,391), СТ (Ме – 1,022, Q1 – 0,761, Q3 – 1,236), ТТ (Ме – 1,133, Q1 – 0,785, Q3 – 1,406)) обострениями БА. У пациентов с редкими обострениями БА и генотипом ТТ уровень Анти-ЭТ-IgM был достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с генотипами СС и СТ.

Концентрация sCD14 в сыворотке (мкг/мл) была достоверно выше ($p < 0,05$) контроля (Ме – 4,99, Q1 – 3,53, Q3 – 6,90) только для пациентов с генотипом ТТ, как для БА с частыми ((СС (Ме – 5,30, Q1 – 4,07, Q3 – 7,62), СТ (Ме – 5,74, Q1 – 3,84, Q3 – 7,55), ТТ (Ме – 9,04, Q1 – 6,11, Q3 – 11,80)), так и редкими ((СС (Ме – 5,32, Q1 – 3,97, Q3 – 7,21), СТ (Ме – 4,84, Q1 – 3,64, Q3 – 6,20), ТТ (Ме – 11,38, Q1 – 7,00, Q3 – 13,23)) обострениями. Содержание sCD14 в индуцированной мокроте (нг/мл) у пациентов с частыми обострениями БА ((СС (Ме – 10,4, Q1 – 7,4, Q3 – 17,4), СТ (Ме – 9,0, Q1 – 5,9, Q3 – 11,7), ТТ (Ме – 17,7, Q1 – 8,7, Q3 – 21,0)) было достоверно выше ($p < 0,05$) контроля (Ме – 6,7, Q1 – 4,3, Q3 – 9,3) для всех генотипов, а для генотипа ТТ достоверно ($p < 0,05$) больше СТ. В свою очередь, уровень этого медиатора у пациентов с редкими обострениями БА ((СС (Ме – 8,5, Q1 – 5,4, Q3 – 11,3), СТ (Ме – 7,4, Q1 – 5,1, Q3 – 10,4), ТТ (Ме – 17,0, Q1 – 12,3, Q3 – 22,9)) был достоверно выше ($p < 0,05$) контроля только для генотипов СС и ТТ. Для генотипа ТТ зафиксированы самые значения, которые достоверно отличались ($p < 0,05$) от СС и СТ групп.

Наблюдаемое в нашем исследовании резкое увеличение уровней сывороточного sCD14 у больных с БА и ТТ генотипом согласуется с данными китайских учёных [9]. В этом исследовании было установлено, что у детей с астмой и ТТ (С159Т) генотипом наблюдается возрастание сывороточного уровня sCD14, при этом отсутствует корреляция данного показателя с уровнем общего IgE и ОФВ₁. В популяции Польши [10] и Герма-

нии [11] также была обнаружена связь астмы с ТТ генотипом и увеличением концентрации сывороточного sCD14.

Выводы

1. В популяции АР Крым риск развития астмы с редкими обострениями достоверно повышен (ОШ = 1.502, $p = 0,041$) при наличии генотипов СТ или ТТ полиморфного участка (С159Т) гена CD14 рецептора.
2. Риск развития бронхиальной астмы с частыми обострениями не зависит от исследуемого полиморфизма. У пациентов с ТТ генотипом наблюдается повышенная активация иммунного ответа на эндотоксин, которая реализуется гиперпродукцией антиэндотоксиновых антител класса М и sCD14.

Литература

1. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program / W.C. Moore, D.A. Meyers, S.E. Wenzel [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2010. – Vol. 181, N. 4. – P. 315-323.
2. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood / J. C. Celedyn, D. K. Milton, C. D. Ramsey [et al.] // Journal of allergy and clinical immunology. – 2007. – Vol. 120, N. 1. – P. 144–149.
3. Paalsson-McDermott E. M. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4 / E.M. Paalsson-McDermott, L.A. O'Neill // Immunology. – 2004. – Vol. 113, N. 2. – P. 153–162.
4. CD14 is an essential mediator of LPS-induced airway disease / D.M. Brass, J.W. Hollingsworth, E. McElvania-Tekippe [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2007. – Vol. 293, N. 1. – P. L77–L83.
5. Han D. Association of the CD14 gene polymorphism C-159T with allergic rhinitis / D. Han, W. She, L. Zhang // American journal of rhinology & allergy. – 2010. – Vol. 24, N. 1. – P. e1–e3.
6. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes / P. Haldar, I.D. Pavord, D.E. Shaw [et al.] // Am J Resp Crit Car Med.

– 2008. – Vol. 178, N. 3. – P. 218-224.

7. Гордиенко А. И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и антиэндотоксинового секреторного IgA человека / А.И. Гордиенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Том. 12, №. 3. – С. 82–89.
8. Гордієнко А. І., Білоглазов В. О. Патент 70193 А Україна МКІ 7 А61К31/01 Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грам негативних бактерій; Завл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.
9. The C159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children / T.F. Leung, N.L. Tang, Y.M. Sung [et al.] // Pediatric allergy and immunology. – 2003. – Vol. 14, N. 4. – P. 255–260.
10. Analysis of -675 4 g/5 g serpine1 and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients / K. Kowal, A. Bodzenta-Lukaszyk, A. Pampuch [et al.] // Journal of investigational allergology & clinical immunology. – 2008. – Vol. 18, N. 4. – P. 284–292.
11. A promoter polymorphism in the CD14 gene is associated with elevated levels of soluble CD14 but not with IgE or atopic diseases / M. Kabesch, K. Hasemann, V. Schickinger [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59, N. 5. – P. 520–525.

References

1. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program / W.C. Moore, D.A. Meyers, S.E. Wenzel [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2010. – Vol. 181, N. 4. – P. 315-323.
2. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood / J. C. Celedyn, D. K. Milton, C. D. Ramsey [et al.] // Journal of allergy and clinical immunology. – 2007. – Vol. 120, N. 1. – P. 144–149.
3. Paalsson-McDermott E. M. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4 / E.M. Paalsson-McDermott, L.A. O'Neill // Immunology. – 2004. – Vol. 113, N. 2. – P. 153–162.
4. CD14 is an essential mediator of LPS-induced airway disease / D.M. Brass, J.W.

- Hollingsworth, E. McElvania-Tekippe [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2007. – Vol. 293, N. 1. – P. L77–L83.
5. Han D. Association of the CD14 gene polymorphism C-159T with allergic rhinitis / D. Han, W. She, L. Zhang // American journal of rhinology & allergy. – 2010. – Vol. 24, N. 1. – P. e1–e3.
 6. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes / P. Haldar, I.D. Pavord, D.E. Shaw [et al.] // Am J Resp Crit Car Med. – 2008. – Vol. 178, N. 3. – P. 218-224.
 7. Gordienko, A.I. The use of ELISA for the determination of total and anti-endotoxin human secretory IgA / A.I. Gordienko // Tavricheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik. – 2009. – Vol.12, N.3. – P. 82-89. [in Ukrainian].
 8. Gordienko, A. I., Biloglavov, V. O. Patent 70193 A Ukrayina MKI 7 A61K31/01 Sposib viznachennya antitil do lipolisaharidiv gram negativnih bakteriy; Zavl. 29.12.2003; Opubl. 15.09.2004, Byul. # 9 [in Ukrainian].
 9. The C159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children / T.F. Leung, N.L. Tang, Y.M. Sung [et al.] // Pediatric allergy and immunology. – 2003. – Vol. 14, N. 4. – P. 255–260.
 10. Analysis of -675 4 g/5 g serpine1 and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients / K. Kowal, A. Bodzenta-Lukaszyk, A. Pampuch [et al.] // Journal of investigational allergology & clinical immunology. – 2008. – Vol. 18, N. 4. – P. 284–292.
 11. A promoter polymorphism in the CD14 gene is associated with elevated levels of soluble CD14 but not with IgE or atopic diseases / M. Kabesch, K. Hasemann, V. Schickinger [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59, N. 5. – P. 520–525.

Резюме

**C159T ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ CD14
РЕЦЕПТОРА ТА
АНТИЕНДОТОКСИНОВИЙ ІМУНІТЕТ У
ПАЦІЄНТІВ НА ЧАСТІ Й РІДКІ
ЗАГОСТРЕННЯМИ АСТМИ**

*Бісюк Ю. А., Курченко А.І.,
Кондратюк В.Є., Дубовий А.І.*

Вивчено C159T поліморфізм гену CD14 рецептора та антиендотоксиновий імунітет у 219 пацієнтів з рідкісними і у

112 з частими загостреннями бронхіальної астми. Встановлено, що в популяції АР Крим ризик розвитку астми з рідкими загостреннями підвищений (ВШ = 1,502, $p = 0,041$) при наявності генотипів СТ або ТТ. Ризик розвитку бронхіальної астми з частими загостреннями не залежить від C159T поліморфізму. У пацієнтів з ТТ генотипом спостерігається гіперпродукція антиендотоксинових антитіл класу М і sCD14.

Ключові слова: бронхіальна астма, ендотоксин, поліморфізм C159T рецептора CD14.

Summary

**C159T POLYMORPHISM OF CD14 AND
ANTI-ENDOTOXIN IMMUNITY IN
PATIENTS WITH FREQUENT AND RARE
EXACERBATIONS OF ASTHMA**

*Bisyuk Yu.A., Kurchenko A.I.,
Kondratiuk V.E., Dubovyi A. I.*

There were studied C159T polymorphism of CD14 receptor and anti-endotoxin immunity in 219 patients with rare and 112 with frequent exacerbations of asthma. It was found that in a population of Crimea the risk of asthma with rare exacerbations elevated (OR = 1.502, $p = 0.041$) in the presence of CT or TT genotypes. The risk of asthma with frequent exacerbations did not dependent from C159T polymorphism. There was observed overproduction of anti-endotoxin antibodies of class M and sCD14 in patients with the TT genotype.

Key words: bronchial asthma, endotoxin, C159T polymorphism of CD14.

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.517-007.523-06

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Богатырева И.Н.

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
info@meregi.com*

Под наблюдением находились 98 больных, в возрасте от 7 до 58 лет, с давностью заболевания от 3 до 18 лет, в том числе 40 мужчин и 48 женщин. Был проведен анализ особенностей клиники и течения псориаза с хронической вирусной инфекцией (ХВИ) у 42 (47,7 %) больных псориазом и 46 (52,3 %) больных псориазом без ХВИ. Индекс PASI свыше 10 установлен у 20 (47,6 %) больных псориазом с ХВИ и лишь у 15 (32,6 %) больных псориазом без ХВИ. Средне-тяжелое и тяжелое течение псориаза было у 30 (71,4 %) больных с ХВИ и лишь у 23 (50 %) больных псориазом без ХВИ. Ежегодные осенне-весенние обострения отмечены у 29 (69 %) больных псориазом с ХВИ и лишь у 18 (39,1 %) больных псориазом без ХВИ.

Выявлена зависимость степени выраженности псориаических симптомов и тяжесть течения дерматоза с наличием ХВИ.

Хроническая вирусная инфекция (CMV, EBV) усугубляет течение псориаза, способствуя большей выраженности клинических симптомов дерматоза, более тяжелому течению дерматоза с частыми рецидивами. Выявленные данные необходимо учитывать при планировании лечебно-диагностической тактики.

Ключевые слова: псориаз, хроническая вирусная инфекция, клиника, лечение, липоферон.

94

Актуальность

Псориаз до настоящего времени остается актуальной проблемой дерматологии из-за распространенности дерматоза как среди взрослых, так и детей, отчетливым влиянием на качество жизни, трудоспособность, социальную адаптацию [5, 7]. Известна ко-морбидность псориаза с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2-го типа, наличие которых обоюдно отягощает течение заболеваний, влияет на прогноз и эффективность терапии [2]. Многочисленные триггерные факторы способствуют рецидивирующему течению дерматоза, в том числе ангины и стрептококковая сенсбилизация, фокальная инфекция и паразитарная инвазия, эндокринные нарушения и гормональная дисфункция [7]. Хроническая вирусная инфекция (ХВИ), заражение которой может произойти как внутриутробно, так и в течение всей пос-

ледующей жизни, персистируя в спинномозговых ганглиях, влияет на процессы неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма, что, в свою очередь, способствует рецидивирующему течению имеющихся заболеваний, в том числе и дерматозов [3]. В последние десятилетия отмечают эпидемическое распространение ХВИ, обусловленной цитомегаловирусом (CMV), вирусом Эпштейна-Барра (EBV) и др., которая не только отягощает течение заболеваний, но и негативно влияет на эффективность терапии [3]. Однако до настоящего времени лишь единичные работы посвящены изучению их влияния на течение псориаза.

В связи с этим **целью** нашей работы было изучить особенности клиники и течения псориаза у лиц с ХВИ (цитомегаловирусной и обусловленной вирусом Эпштейна-Барра).

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 98 больных в возрасте от 7 до 58 лет и с давностью заболевания от 3 до 18 лет, в том числе 40 мужчин и 48 женщин.

Всем пациентам проводили дерматологический осмотр с определением состояния кожи, степени выраженности симптомов болезни по системе PASI. Интенсивность признаков оценивали в баллах от 0 до 3, где 0 – отсутствие симптома, 1 балл – слабо выраженный, 2 балла – умеренно выраженный, 3 балла – сильно выраженный признак. Легкое течение псориаза расценивали при сумме баллов до 10, средне-тяжелое – от 10 до 20 баллов, тяжелое – свыше 20 баллов.

Пациенты были обследованы по общепринятым рекомендациям с определением общего анализа крови развернутого, билирубина, трансаминаз, глюкозы, С-реактивного белка, ревмопроб, креатинина, общего анализа мочи, УЗИ щитовидной железы, органов малого таза и брюшной полости. Диагностику ХВИ (CMV,EBV,HCV) проводили методом ПЦР, определением IgG иIgMв периферической крови методом иммуноферментного анализа.

ХВИ (цитомегаловирусная, Эпштейн-Барра-вирусная, герпесвирусная) диагностирована у 42 (47,7 %) больных. Анализ особенностей клинических проявлений и течения псориаза проведен в двух группах сравнения: у больных псориазом с наличием ХВИ -1-я группа – 42 (47,7 %) чел. и у больных псориазом без ХВИ - 2-я группа – 46 (52,3 %) чел. Полученные результаты обрабатывали статистическими методами по общепринятым программам с помощью персонального компьютера.

Результаты и их обсуждение

При анализе клинических форм псориаза отмечено, что в обеих группах сравнения (у больных с ХВИ и без ХВИ) преобладали пациенты с бляшечным псориазом – 38(90,5 %) и 41(89,1 %)

больных соответственно.

Высыпания у всех пациентов соответствовали прогрессирующей стадии псориаза, располагались в типичных местах с поражением разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, туловища и были представлены ярко-розового цвета папулами и бляшками до 10-15 см в диаметре, плотноватой консистенции с выраженным асбестовидным или мелкопластинчатым шелушением в центральной части очагов и эритематозным венчиком по периферии большей части элементов.

При анализе особенностей локализации клинических проявлений псориаза в группах сравнения существенных различий не отмечено. Так, поражение волосистой части головы, являющееся одним из предикторов тяжести течения дерматоза и выявленное у 24 (27,3 %) больных, одинаково часто встречалось в обеих группах - у 11(26,2 %) и у 13(28,3 %) больных соответственно (табл. 1).

При оценке степени выраженности клинических симптомов псориаза обращало внимание, что если в целом больных псориазом с индексом PASI свыше 10было 35(39,8 %), то в 1-й группе таких пациентов было почти в 1,3 раза больше, чем во 2-й группе: 20 (47,6 %) и 15 (32,6 %) больных соответственно(табл. 2).

Легкое течение псориаза в наших наблюдениях было у 35(39,8 %) больных, но при этом у каждого второго пациента без ХВИ – у 23(50 %) больных и лишь у 12 (28,7 %) больных на фоне ХВИ.В то же время средне-тяжелое и тяжелое течение псориаза установлено у 30 (71,4 %) больных с ХВИ и лишь у23 (50 %) больных псориазом без ХВИ (табл.3).Псориатический артрит, установленный у 16 (18,2 %) больных, несколько чаще был выявлен среди пациентов 1-й группы, чем во 2-й - у 9 (21,4 %) и у 7(15,2 %) больных соответственно.

Особый интерес представлял анализ влияния ХВИ на рецидивирование

дерматоза (табл.4). Осенне-весенние обострения были у 47 (53,4 %) больных, при этом они отмечены у 29(69 %) больных псориазом с ХВИ и лишь у 18 (39,1 %) больных псориазом без ХВИ. Беспрерывное течение дерматоза и более 3-х рецидивов в год зафиксировано всего лишь у 8 (9,1 %) больных псориазом, но при этом у лиц с ХВИ они встречались в 3 раза чаще, чем у больных псориазом без ХВИ – у 6 (14,3 %) и у 2(4,4 %) больных соответственно. Единичные рецидивы в 2-3 года были у трети пациентов в наших наблюдениях, в то же время они отмечены у большей половины больных псориазом без ХВИ – у 26 (56,5 %) и лишь у 7 (16,7 %) пациентов с псориазом на фоне ХВИ.

При обследовании больных про-

анализированы ко-морбидные состояния в двух группах сравнения (табл. 5). Значимых отличий в наших наблюдениях по этим показателям не выявлено.

В то же время у каждого третьего больного в наших наблюдениях был обнаружен хронический тонзиллит – у 26

(29,5 %) больных, в 2 раза чаще у больных псориазом с ХВИ, чем без него – у 17 (40,5 %) и 9 (19,6 %) больных соответственно. Хронические бронхиты, отмеченные в анамнезе у 24 (27,3 %) больных, также значительно чаще были у пациентов с псориазом на фоне ХВИ – у 14(33,3 %) и 10 (21,7 %) больных соответственно. Многочисленные ОРВИ, особенно в осенне-зимний период, отраженные в медицинской амбулаторной документации, также чаще были в больных псориазом 1-й группы (табл.6).

Таблица 1

Локализация псориазических поражений в группах сравнения

Локализация	Всего, абс/ % N = 88	1-я группа, абс/ % N = 42	2-я группа, абс/ % N = 46
Волосистая часть головы	24/27,3	11/26,2	13/28,3
Крупные складки	24/27,3	14/33,3	10/21,7
Ладони, подошвы	16/18,2	7/16,7	9/19,6
Ногтевые пластинки	21/23,9	12/28,6	9/19,6

Таблица 2

Степень выраженности симптомов псориаза в группах сравнения

Индекс PASI	Всего, абс/ %, N = 88	1-я группа, абс/ %, N = 42	2-я группа, абс/ %, N = 46
до 10	53/60,2	22/52,4	31/67,4
от 10 до 20	32/36,4	18/42,9	14/30,4
свыше 20	3/3,4	2/4,7	1/2,2

Таблица 3

Особенности течения псориаза в группах сравнения

Течение	Всего, абс/ %, N = 88	1-я группа, абс/ %, N = 42	2-я группа, абс/ %, N = 46
Легкое	35/39,8	12/28,7	23/50,0
Средне-тяжелое	46/52,3	26/61,9	20/43,5
Тяжелое	7/7,9	4/9,5	3/6,5

Частота рецидивов псориаза в группах сравнения

Рецидивы	Всего, абс/ %, N = 88	1-я группа, абс/ %, N = 42	2-я группа, абс/ %, N = 46
3 и более рецидивов в год, непрерывное течение	8/9,1	6/14,3	2/4,4
1-2 рецидива/год	47/53,4	29/69,0	18/39,1
Единичные рецидивы в 2-3 года	33/37,5	7/16,7	26/56,5

Таблица 4

Ко-морбидные состояния у больных псориазом в группах сравнения

Состояния	Всего, абс/ %, N = 88	1-я группа, абс/ %, N = 42	2-я группа, абс/ %, N = 46
Повышенное АД	9/10,2	4/9,5	5/10,9
Избыточная масса тела	17/19,3	8/19,1	9/19,6
Сахарный диабет 2-го типа	3/3,4	1/2,4	2/4,3

Таблица 5

Сопутствующие инфекционные бактериально-вирусные заболевания у больных псориазом в группах сравнения

Заболевание	Всего, абс/ %, N = 88	1-я группа, абс/ %, N = 42	2-я группа, абс/ %, N = 46
Хронический тонзиллит	26/29,5	17/40,5	9/19,6
ОРВИ	27/30,7	16/38,2	11/23,9
Хронический бронхит	24/27,3	14/33,3	10/21,7

Таблица 6

Таким образом, при отсутствии взаимосвязи особенностей локализации высыпаний и ХВИ, выявлена зависимость степени выраженности псориатических симптомов и тяжесть течения дерматоза с наличием ХВИ. У этих пациентов чаще выявляли сопутствующие бактериально-вирусные заболевания ЛОР-органов и бронхолегочной системы, что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы

1. Хроническая вирусная инфекция (CMV, EBV) влияет на степень выраженности псориатической сыпи и тяжесть течения дерматоза.
2. У больных псориазом с ХВИ чаще наблюдали сопутствующие бактериально-вирусные заболевания ЛОР-органов и бронхолегочной системы, что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Клинические рекомендации. Дерматовенерология /Под ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2007. – С. 143-153.
2. Кочергин Н., Смирнова Л., Потехаев Н. Псориаз: коморбидность и комедикация //Врач. – 2009.- № 5. – С.15 - 20.
3. Крамарев С.А., Выговская О.В. Хроническая Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата Липоферон //Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010.- № 9-10 (38-39). – С. 26-31.
4. Халдин А.А. Изучение эффективности различных методов терапии больных рецидивирующим герпесом с использованием индукторов интерферона и рекомбинантного альфа-2 интерферона. – Автореф. дис. ... канд. мед.н.- М., 2000. – 23 с.
5. Fouere S., AdjadjL., PawinH. How patients experience psoriasis:results from a Europe ansurvey//JEADV. – 2005. – Vol. 19, N 3. – P. 2-6.
6. KatsambasA.D., LottiT.M. European Handbook of Dermatological Treatments. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999. -

384 p.

7. Psoriasis/EdbyH. Roenigk,J. Maibach. – Marcel Dekker:New York, 1991. -204 p.

References

1. Clinical recommendations. Dermatovenerology /Under the editorship of A. A. Kubanova. – M.: DEX Press, 2007. – P. 143-153.
2. Kochergin N., Smirnova L., Potekaev N. Psoriasis: comorbidities and comedical // Doctor. – 2009.- No. 5. – S. 15 - 20.
3. Kramarev S. A., O. V." Chronic Epstein-Barr virus infection in children: clinical manifestations, diagnosis, treatment using the drug Lipoferum //Clona monologue. Alergologia. Infectologia. – 2010.- № 9-10 (38-39). – P. 26-31.
4. Khaldin A. A study of the effectiveness of various methods of therapy of patients with recurrent herpes with the use of interferon inducers and recombinant alpha-2 interferon. – Author. dis. ... candidate. honey.N.- M., 2000. – 23 p.
5. Fouere S., AdjadjL., PawinH. How patients experience psoriasis:results from a Europe ansurvey//JEADV. – 2005. – Vol. 19, N 3. – P. 2-6.
6. KatsambasA.D., LottiT.M. European Handbook of Dermatological Treatments. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999. - 384 p.
7. Psoriasis/EdbyH. Roenigk,J. Maibach. – Marcel Dekker:New York, 1991. -204 p.

Резюме

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПСОРИАЗУ У ОСІБ З ХРОНІЧНОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Богатирьова І.М.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Під спостереженням знаходилися 98 хворих, у віці від 7 до 58 років, з давністю захворювання від 3 до 18 років, у тому числі 40 чоловіків і 48 жінок. Був проведений аналіз особливостей клініки та перебігу псоріазу з хронічною вірусною інфекцією (ХВИ) у 42 (47,7 %) хворих на псоріаз та 46 (52,3 %) хворих на псоріаз без ХВИ. Індекс PASI понад 10 встановлений у 20 (47,6 %) хворих на псоріаз з ХВИ і лише у 15 (32,6 %) хворих на псоріаз без ХВИ. Середньо-тяжкий і тяж-

кий перебіг псоріазу був у 30 (71,4 %) хворих з ХВІ і лише у 23 (50 %) хворих на псоріаз без ХВІ. Щорічні осінньо-весняні загострення відзначені у 29 (69 %) хворих на псоріаз з ХВІ і лише у 18 (39,1 %) хворих на псоріаз без ХВІ.

Виявлено залежність ступеня вираженості псоріатичних симптомів і тяжкість перебігу дерматозу з наявністю ХВІ.

Хронічна вірусна інфекція (CMV, EBV) впливає на ступінь вираженості псоріатичного висипу і тяжкість перебігу дерматозу.

Ключевые слова: псоріаз, хронічна вірусна інфекція, клініка, лікування, ліпоферон.

Summary

SPECIFICS OF PSORIASIS IN INDIVIDUALS WITH CHRONIC VIRAL INFECTIONS

Bohatyrova I.

The study included 98 patients, aged from 7 to 58 years, with disease duration from 3 to 18 years, including 40 men and 48 women. We analyzed clinical features

and course of psoriasis with chronic viral infection (CVI) in 42 (47.7 %) patients with psoriasis and 46 (52.3 %) patients with psoriasis without CVI.

PASI index over 10 is set in 20 (47.6 %) patients with psoriasis and only 15 (32.6 %) patients with psoriasis without CVI. Medium-heavy and heavy psoriasis were 30 (71.4 %) patients with CVI and only in 23 (50 %) patients with psoriasis without CVI. The annual autumn and spring aggravation observed in 29 (69 %) patients with psoriasis with CVI and only 18 (39.1 %) patients with psoriasis without CVI.

The dependence of the degree of severity of psoriasis symptoms and severity of the dermatosis with the presence of CVI.

Chronic viral infections (CMV, EBV) affects the severity of psoriasis rash and severity of dermatoses.

Key words: psoriasis, chronically infected, clinic, treatment, lipoferum.

Впервые поступила в редакцию 03.05.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616–092.11:656.02] – 092

АКТИВНОСТЬ ГОРМОНОВ СТРЕССА У ВОДИТЕЛЕЙ ГОРЭЛЕКТРОТРАНСПОРТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТАЖА

Горша В.И., Горша О.В., Гоженко А.И., Андрейченко Н.В.

ГП «УКРНИИ медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса
МСЧ КП «Одесгорэлектротранс»

У водителей горэлектротранспорта – лиц, находящихся в условиях хронического психоэмоционального стресса, наблюдается этапная (волнообразная) перестройка метаболизма стресс-зависимой гормональной регуляции, которая связана с длительностью стажа их работы и практически не зависит от половозрастных особенностей. Пик изменений приходится на период 6-10 года работы водителей, а в дальнейшем изменения в системе поддерживаются или декомпенсируются.

Ключевые слова: водители, стресс, гормональная регуляция.

Введение

Современные условия жизнедеятельности человека характеризуются

нарастающей интенсификацией труда в неблагоприятных условиях [1, 2]. Высокий уровень напряжения труда предста-

вителей операторских профессий, в том числе и водителей транспорта, создает условия для психоэмоционального напряжения, выходящего за рамки адаптативного и создающего условия для нарушения вегетативной и биохимической регуляции [2-4]. Возникающие при этом психофизиологические и вегетативные реакции формируют основу для дизрегуляторных расстройств, которые, в свою очередь, являются фоном и патогенетическим фактором развития психосоматических заболеваний, в том числе и цереброваскулярных нарушений [3-5].

Одним из компонентов напряженности труда водителей транспортных средств является информационный стресс – состояние, возникающее в условиях неблагоприятного действия информационной триады: 1 – увеличение объема информации, необходимой для принятия решений; 2 – сокращение времени для обработки этой информации; 3 – высокая мотивация принятия оптимального решения [6]. В условиях дефицита времени и/или информации сочетание этих факторов выступает, как механизм хронического стресса и при длительном действии способно вызвать дизрегуляторные расстройства [7].

Авторы концепции информационного стресса полагают, что реализация его влияния осуществляется через вегетативные, гуморальные и гормональные системы. К гормонам, наиболее задействованным во многообразии механизмов стресса, относят катехоламины и кортизол. Однако в доступной литературе мы не встретили данных о зависимости между длительностью информационного стресса (стаж работы водителя), возрастом оператора и активности стресс-реализующих гормональных механизмов.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы была оценка зависимости изменений активности катехоламинов и кортизола у водителей горэлект-

ротранспорта от стажа работы и возраста.

Материал и методы исследований

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные в ходе предрейсового обследования 50 водителей горэлектротранспорта г.Одессы. Среди обследованных 36 женщин и 14 мужчин, средний возраст обследованных $43,48 \pm 13,1$ года; средний стаж работы водителей – $13,14 \pm 12,1$ года.

В соответствии с задачами работы обследованные были ранжированы в зависимости от стажа работы на 5 групп (шаг – 5 лет): I группа, стаж работы 0-5 лет; II группа 6-10 лет; III группа 11-15 лет; IV группа – 16-20 лет; V группа – свыше 21 года. При проведении клинического исследования водители соматических жалоб не предъявляли.

Методы исследования: общеклинические, цитохимические (содержание суммарных катехоламинов в эритроцитах крови по методу Коломийца: по количеству гранул, отложившихся в эритроцитах), биохимические (определение кортизола в слюне). Содержание кортизола в слюне определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора Cortisol saliva Elisa Kit, Diagnostic Biochem Canada Inc. Для регистрации и расчетов результатов использовали иммуноферментный анализатор RT — 2100С «Rayto».

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке, принятой в медицинских исследованиях, анализ осуществляли по обследованному контингенту в целом и по каждой из выделенных групп. В качестве контроля использовали референсные значения оцениваемых показателей.

Результаты и их обсуждение

Как следует из данных таблицы 1, для контингента операторов транспортных средств характерно значительное увеличение содержания суммарных ка-

техоламинов крови и достоверное повышение содержания кортизола в слюне. Другими словами, состояние гормональных регулирующих систем соответствует проявлениям хронического стресса, в данном случае – психоэмоционального (информационного).

Однако при анализе динамики этих изменений в связи с длительностью производственного стажа можно отметить следующее: в выделенных стажных группах возраст водителей в интервале до 20 лет стажа (I – IV группа) – практически одинаков. Изменение этого показателя для V группы обусловлено естественными причинами (нельзя приобрести более, чем 20-летний опыт в возрасте до 40 лет). Соотношение мужчин и женщин в каждой из стажных групп было репрезентативным – женщин среди обследованных каждой группы в 1,5- 1,8 раза больше, чем мужчин. Следовательно, половозрастные изменения в оцениваемых показателях нивелируются, а значит – именно длительность информационного стресса коррелирует с выявленными изменениями.

В целом, по контингенту обследованных, содержание кортизола выше, но находится в пределах устойчивой тенденции. Однако если рассматривать эти изменения по стажевым группам, то видно, что у лиц, стаж работы которых не превышает 10 лет, содержание кор-

тизола находится в пределах нормы, т.е. можно полагать, что пластичность нервных и гуморальных процессов компенсирует неблагоприятное влияние психоэмоциональной нагрузки на водителей.

У водителей со стажем работы от 11 до 20 лет содержание кортизола достоверно повышено. Можно полагать, что лица с таким стажем профессии испытывают затруднения в поддержании циркуляторного и сосудистого гомеостаза, что требует повышенного количества кортизола – гормона надпочечников, регулирующего эту функцию.

Наконец, в группе водителей со стажем более 20 лет мы наблюдаем нормализацию содержания кортизола. Поскольку средний возраст лиц, включенных в эту группу, превышает или очень близок к 60 годам, можно полагать, что возрастные изменения сосудов (склерозирование) исключает возможность резкого колебания их тонуса без повреждения, что обуславливает компенсаторное снижение секреции кортизола и, за счет этого – ослабление адаптационных реакций на стрессогенные воздействия.

Рассматривая изменения содержания суммарных катехоламинов в эритроцитах, мы отмечали достоверные его увеличение в целом и по группам. Поскольку лица обследованного контингента находятся в процессе своей профдеятельности в

Таблица 1

Показатели активности катехоламинов и кортизола у водителей горэлектротранспорта в зависимости от стажа работы и возраста

Группа	Характеристика групп		Показатели	
	Возраст (лет)	Стаж (лет)	Кортизол (нг/мл)	Катехоламины (усл.ед)
Контроль	-	-	11,3±5,3	2,0±0,2
I группа	36,3±4,6	3,12±1,9	11,6±43,0	2,64±0,43
II группа	40,28±4,7	7,2±2,1	9,95±4,07	3,01±0,27
III группа	41,71±6,7	13,1±1,9	14,25±3,21	3,35±0,11
IV группа	44,42±4,2	17,4±2,2	14,25±41,1	3,22±0,21
V группа	58,71±7,1	29,1±4,9	11,29±0,3	3,14±0,13
Контингент	43,48±13,1	13,14 ± 12,1	14,0±3,3	3,08±0,72

условиях постоянного воздействия стрессующих факторов, увеличение содержания катехоламинов является адаптационной реакцией. Рассматривая связь содержания катехоламинов и длительности стажа можно отметить, что у лиц со стажем до 5

лет содержание катехоламинов остается близким к верхней границе физиологического коридора, очевидно, состояние адаптационно-компенсаторных механизмов у них позволяет преодолевать стрессовую нагрузку без перестройки системы управления. Высокая ошибка средней этого показателя в данной группе позволяет полагать, что реакция на стресс у данных лиц носит выраженный индивидуальный характер.

В группах со стажем профессии более 6 лет содержание суммарных катехоламинов достоверно выше нормы, а сравнительные отличия этого показателя между остальными группами недостоверно. Однако содержание катехоламинов в группах II – V достоверно выше нормы. Можно полагать, что при увеличении стажа работы за счет постоянного действия стрессогенных факторов происходит перестройка системы гормонального регулирования. При этом собственно перестройка приходится на период 6 – 10 года работы водителей, а в дальнейшем изменения в системе поддерживаются.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у водителей горэлектротранспорта, т.е. у лиц, находящихся в условиях длительного (хронического) психоэмоционального стресса происходит перестройка системы стресс-зависимой гормональной регуляции. Перестройка связана с длительностью стажа работы и практически не зависит от половозрастных особенностей изучаемых показателей. Выявленные изменения состоят в том, что после 5 лет стажа у водителей возрастает содержание суммарных катехоламинов крови, а изменение содержания кортизола носит волнообразный характер. Волнообразность состоит в том, что в период 11 – 20 лет работы содержание кортизола возрастает, а до и после этого периода сохраняется близким к контролю.

Поскольку катехоламины используются клетками мозга в качестве медиаторов, особенно *locus coeruleus* (ядер ствола) – центров, ответственных за давление крови и диаметр сосудов, можно полагать, что повышение содержания катехоламинов через эти центры обеспечивает сосудистые механизмы реализации стресса, как эквивалент срочных механизмов адаптации.

Кортизол – гормон, преимущественно регулирующий долговременные адаптационные нейро-гуморальные стрессогенные механизмы. Увеличение его содержания в период 11 – 20 лет работы на транспорте, также как и увеличение катехоламинов, будет способствовать реализации механизмов стресса. Наблюдается этот феномен, имеющий выраженный адаптационный характер, в период наибольшего профессионального напряжения. Следует отметить, что период наивысшего профессионального подъема приходится на возраст 40-45 лет, когда в сосудах наблюдаются структурно – функциональные изменения, связанные с возрастом, что в сочетании с перестройкой гормональной системы регуляции может создавать фон для неблагоприятных изменений здоровья.

Литература

1. Шафиркин А. В. Компенсаторные резервы организма и здоровье населения в условиях хронических антропогенных воздействий и длительного психоэмоционального стресса / А. В. Шафиркин // Физиология человека. – 2003. – Т. 19, № 6. – С. 12–22.
2. Кундієв Ю. І. Професійна захворюваність в Україні в динаміці довгострокового спостереження / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2005. №1. – С. 3 – 11
3. Уманский В. Я. Оценка производственных факторов у водителей автотранспортных средств и система мероприятий по оздоровлению их труда /В. Я. Уманский, И. Н. Дудник, О. В. Портас, П.В. Шаптала // Актуальные проблемы транспортной

- медицины. – Одесса, – 2000. – С. 273 – 277.
4. Украинцева Ю. В. Индивидуальные поведенческие и вегетативные проявления эмоционального стресса у человека / Ю. В. Украинцева, Д. Н. Берлов, М. Н. Русалова // Журнал высшей нервной деятельности. – 2006. – Т. 56, № 2. – С. 183–192.
 5. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия : их роль в дизрегуляторной патологии / И. Г. Акмаев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2001. – № 4. – С. 3–10.
 6. Хананашвили М. М. Информационные неврозы / М. М. Хананашвили. – Л., 1974. – 135 с.
 7. Горша О.В. Комплексна система оцінки та корекції фізичними методами дизрегуляторних станів у водіїв автотранспорту : дис. ...доктора мед.наук / О. В. Горша – Ялта 2011. – 293 с.
 7. Gorsha O.V., Comprehensive system of evaluation and correction of physical methods disregulatory states in automobile drivers / O. V. Gorsha-Yalta 2011. – 293 p.

References

1. Shafirkin A. V. Kompensatornye backlogs of organism and health of population in the conditions of chronic anthropogenic influences and protracted emotional stress / A. V. Shafirkin // Physiology of man. – 2003. is T. 19, № 6. – P. 12–22.
2. Kundiev U.I. Occupational morbidity in Ukraine in the dynamics of long-term monitoring / U.I. Kundiev, A.M. Nagorna // Ukrainian magazine by occupational medicine. – 2005. №1. – С. 3 – 11.
3. Umanskiy V.Y. Evaluation of production factors for the drivers of vehicles and system of measures by making healthy of their labour/ V.Y. Umanskiy, I.N. Dydnik, O.V. Portas, P.V. Shaptala // Actual problems of transport medicine. – Odessa, – 2000. – P. 273 – 277.
4. Ukraintseva Y.V. Individual behavioral and autonomic manifestations of emotional stress in the humans / Y.V.Ukraintseva, D.N. Berlov, M. N. Rusalova // Magazine of higher nervous activity. – 2006. – Т. 56, № 2. – P. 183–192.
5. Akmaev I. G. Neyroimmunoendokrinnye cooperations : their role is in disregulatory pathology / I. G. Akmaev //pathophysiology and experimental therapy. – 2001. – №4. – P. 3–10.
6. Khananashvili M. M. Information neurosis / M.M Khananashvili. – L., 1974. – 135 p.

Резюме

АКТИВНІСТЬ ГОРМОНІВ СТРЕСУ У ВОДІІВ МІСЬКЕЛЕКТРОТРАСПОРТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ ПРОФЕСІЙНОГО СТАЖУ

Горша В.І., Горша О.В., Гоженко А.І., Андрійченко Н.В.

У водіїв міськелектротранспорту – осіб, які перебувають в умовах хронічного психоемоційного стресу – спостерігається етапна (хвилеподібна) перебудова метаболізму стрес-залежної гормональної регуляції, що пов'язана з тривалістю професійного стажу та майже не залежить від статі та віку. Максимальні порушення реєструються на період 6-10 року роботи водія, а в подальшому зміни в системі нівелюються або демпенсуються.

Ключові слова: водії, стрес, гормональна регуляція.

Summary

THE ACTIVITY OF STRESS HORMONES FOR THE DRIVERS OF URBAN ELECTRIC TRANSPORT ACCORDING TO THE LENGTH OF PROFESSIONAL EXPERIENCE

Gorsha V.I., Gorsha O.V., Gozhenko A.I., Andreichenko N.V.

For the drivers of urban electric transport i.e. at the persons, being in the conditions of chronic psycho-emotional stress there is stage (undulating) alteration of the system of the stress-dependent hormonal regulation which is related with the duration of the experience of their work and practically does not depend on the age and sex features. A peak of the changes is on a period 6-10 years of the work of drivers, and in the future changes in the system are supported or decompensate.

Keywords: drivers, stress, hormonal regulation.

Впервые поступила в редакцию 05.05.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК: 613.62+331.47

ОСОБЛИВОСТІ НАДАВАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРАЦЮЮЧИМ В НОВИХ УМОВАХ

Гречківська Н.В., Нагорная А.М., Лубянова І.П., Тімошина Д.П.

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
м. Київ*

ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

Запропонована система медичної допомоги працюючому населенню в Україні включає структурно-функціональні підрозділи для надання (спеціалізованої) профпатологічної допомоги працюючому населенню в Україні: Центр первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) з мережею лікарських амбулаторій (ЛА) для забезпечення первинної медичної допомоги, кабінет профпатології консультативно-діагностичного центру (КДЦ) та Міський центр профпатології.

Аналіз отриманих даних медико-соціологічного дослідження показав, що 49,3 % лікарів ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, 40,0 % лікарів медико-санітарних частин (МСЧ) та 54,5 % лікарів приватних ЗОЗ підтримують необхідність залучення сімейного лікаря ЛА до системи надання медичної допомоги працюючим. Доцільність введення структурно-функціонального підрозділу – кабінету профпатології з лікарем-профпатологом на базі КДЦ підтримало 72,5 % лікарів ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, 50,0 % лікарів МСЧ та 45,5 % лікарів приватних ЗОЗ. Позитивно оцінили запропоновану систему 80,3 % лікарів ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, 64,0 % лікарів МСЧ та 81,8 % лікарів приватних ЗОЗ.

Ключові слова: *система медичної допомоги, працююче населення, профпатологічна допомога, профілактика.*

Вступ

Медична допомога працівникам промислових підприємств являється важливою складовою системи охорони здоров'я, яка забезпечує здоров'я працюючого населення [3]. Внаслідок недосконалості системи медичної допомоги працівникам промислових підприємств, обумовленої низьким рівнем підготовки лікарів з професійної патології, застарілою матеріально – технічною базою, низьким рівнем забезпеченості сучасними інформаційними технологіями ЗОЗ, залучених до проведення профілактичних медичних оглядів, рівень виявлення та реєстрація професійних захворювань залишається низьким [6].

Сучасний етап розвитку охорони здоров'я в Україні характеризується реформуванням медичної галузі з провадженням засад сімейної медицини,

поверненням профілактичної спрямованості загальної системи охорони здоров'я, де наріжним каменем у цьому процесі стає спроможність країни адаптуватися до змін, які визначатиме майбутнє. Особливого акценту проблема набуває в аспекті Європейської інтеграції України у світове товариство, де організація системи медичної допомоги населенню орієнтована на кінцеві результати для забезпечення права громадян на охорону здоров'я шляхом його збереження і зміцнення [1,4].

Ринкові умови, різноманітність форм власності закладів охорони здоров'я, страхова медицина, потужний фармацевтичний ринок вимагають розробки нової системи медичної допомоги працюючому населенню з визначенням медичних структур та їх функцій на всіх рівнях її надання з відповідним порядком взаємодій між ними.

В практиці світової медицини спостерігається суттєвий прогрес в розумінні необхідності вибудовування моделей медичної допомоги і забезпечення якості існуючих систем охорони здоров'я [5].

Широкомасштабне реформування медичної галузі, яке розпочато в Україні, повинно враховувати позитивний досвід розвинених європейських країн, базуватися на позитивному досвіді минулих стратегічних рішень і використовувати потенціал перспективного мислення управлінських кадрів на крок попереду. Спроби механічного запозичення фрагментів досвіду інших країн не дасть позитивних результатів. Необхідно вибудовувати свою власну систему охорони здоров'я, в тому числі, і систему медичної допомоги працездатному населенню в Україні [4].

Мета дослідження

Розробити та оцінити систему медичної допомоги працюючим в сучасних умовах з визначенням етапності та обсягів надання медичної допомоги працівникам певних категорій закладами охорони здоров'я (ЗОЗ) незалежно від форми власності.

Об'єкт дослідження

Проаналізовано в історичному аспекті існуючі моделі медичної допомоги працюючим в країнах Європейського Союзу та в Україні в сучасних умовах. Надано аналіз нормативно-правової бази щодо організації профілактичних медичних оглядів працюючих в шкідливих та небезпечних умовах праці. Проведена оцінка ефективності запропонованих структурно-функціональних підрозділів для надання (спеціалізованої) профпатологічної допомоги лікарями закладів охорони здоров'я, залучених до надання медичної допомоги працюючому населенню. Медико-соціологічне дослідження проведено в м. Києві в ЗОЗ різних форм власності, які залучені до надання профпатологічної допомоги працюючому населенню.

Було опитано 203 медичних працівника. Розрахунки вибіркової сукупності здійснювалися згідно з загальноприйнятою для соціологічних досліджень методикою. Для опрацювання анкет було використано пакет програм «ОСА».

Результати досліджень та їх обговорення

Державна політика України в галузі охорони праці визначається Конституцією України, Законами України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Кодекс законів про працю України», «Про охорону праці» тощо і спрямована на створення належних, безпечних умов праці, запобігання нещасним випадкам і професійним захворюванням, які задекларовано [2, 8].

Проведений аналіз існуючих моделей надання медичної допомоги працюючим в сучасних умовах визначив, що профпатологічна допомога працюючому населенню забезпечується з використанням ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, МСЧ та приватними ЗОЗ [1, 4].

Характерною ознакою сучасної системи медичного забезпечення працівників є відсутність профілактичної складової та якісної диспансеризації працюючого працездатного населення.

Все вищевикладене визначило необхідність проведення систематизації структурних підрозділів всіх рівнів надання медичної допомоги, які залучено до надання профпатологічної допомоги працюючим, і створення найбільш ефективної системи медичної допомоги працюючому населенню, хворим на професійну патологію з урахуванням соціально-економічних змін в суспільстві і реформуванні системи охорони здоров'я в Україні.

Запропонована система медичної допомоги працюючим базується на розроблених критеріях розмежування закладів охорони здоров'я за рівнями

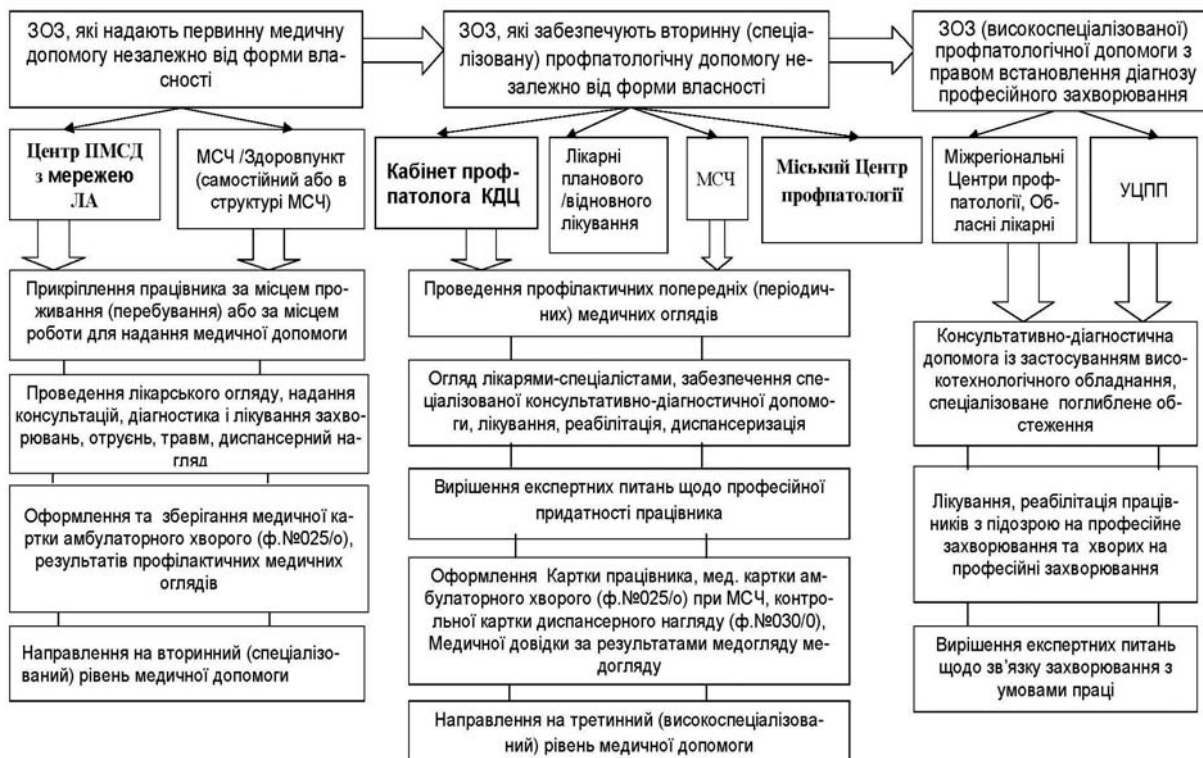


Рис. 1. Система медичної допомоги працюючому населенню з структурно-функціональними підрозділами для надання профпатологічної допомоги

надання медичної допомоги і передбачає вдосконалення організаційної складової щодо порядку надання медичної допомоги працівникам певних категорій. Запропонована система враховує структуру та етапність надання первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги працівникам зайнятим на важких роботах, роботах зі шкідливими та небезпечними факторами виробничого середовища та трудового процесу (рис. 1).

Розроблена система медичної допомоги працівникам враховує наявне матеріально-технічне оснащення закладів охорони здоров'я та кадрове забезпечення, передбачає впровадження сучасних інформаційних систем обліку, збереження та аналізу інформації в діяльність медичних комісій.

Порядок надання медичної допомоги працівникам певних категорій враховує запроваджені критерії розмежування медичної допомоги за видами, відповідно до Закону України «Основи законодавства України про охорону

здоров'я» та наказу МОЗ України № 646 від 05.10.2011 р. «Про затвердження нормативно-правових актів «Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві».

Передбачається, що на підприємствах зі збереженими МСЧ, медична допомога та спеціалізована (профпатологічна) допомога працівникам певних категорій надаватиметься лікарями-терапевтами цехової лікарської дільниці, медичним працівником здоров'я пункту підприємства (організації) за місцем роботи працівника. Працівникам підприємств (організацій), де не створені МСЧ, первинна медична допомога надаватиметься лікарями загальної практики-сімейними лікарями, лікарями-терапевтами дільничними Центрів ПМСД за місцем прикріплення (проживання, перебування) працівника, медичним працівником фельдшерсько-акушерського пункту.

Вторинна (спеціалізована) профпатологічна допомога надаватиметься

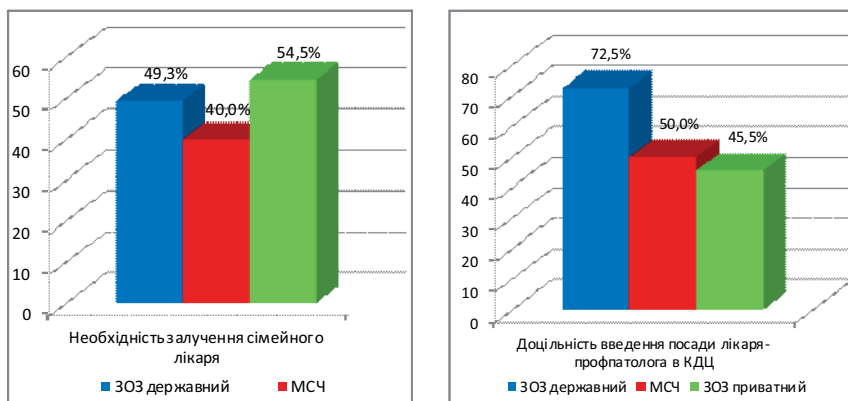


Рис. 2. Оцінка лікарями запропонованих структурно-функціональних підрозділів системи надання профпатологічної допомоги (%)

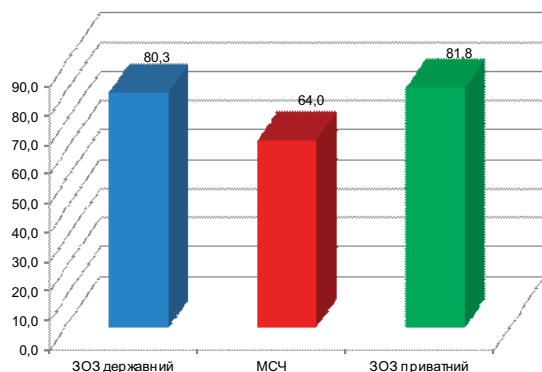


Рис. 3. Результати медико-соціологічного дослідження лікарів медичних комісій щодо доцільності запропонованої системи медичної допомоги працюючим.

працівникам лікарем — профпатологом кабінету профпатології та лікарями-спеціалістами КДЦ, лікарнями відновного (реабілітаційного) і планового лікування, Міським центром професійної патології.

Третинна (високоспеціалізована) профпатологічна допомога надаватиметься усім працівникам в амбулаторних або стаціонарних умовах в плановому порядку або екстрених випадках високоспеціалізованими багатопрофільними ЗОЗ незалежно від підпорядкування, що акредитовані та ліцензовані на відповідну медичну практику.

Слід наголосити, що метою роботи передбачено не тільки розробку системи медичної допомоги працюючому населенню, а й впровадження її структурно-функціональних підрозділів з оцінкою дієздатності та ефективності.

Апробація запропонованої системи проводилась в м. Києві, яке за свої-

ми медико-демографічними та економічними показниками і станом організації медичної допомоги працюючому населенню є типовим для всіх міст України. В м. Києві представлена велика кількість підприємств різних галузей промисловості з різними фор-

мами власності і кількістю працюючих робітників, умови праці яких пов'язані з впливом шкідливих та небезпечних виробничих факторів. На сучасному етапі медична допомога працівникам надається ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, МСЧ та приватними ЗОЗ на договірних умовах.

Оцінка ефективності запропонованих структурно-функціональних підрозділів для надання профпатологічної допомоги визначалась лікарями закладів охорони здоров'я з використанням медико-соціологічного дослідження. Було опитано 203 медичних працівників ЗОЗ різних форм власності, які залучені до надання профпатологічної допомоги.

Аналіз отриманих даних медико-соціологічного дослідження показав, що 49,3 % лікарів ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, 40,0 % лікарів МСЧ та 54,5 % лікарів приватних ЗОЗ підтримують необхідність залучення сімейного лікаря ЛА до системи надання медичної допомоги працюючим.

Доцільність введення структурно-функціонального підрозділу- кабінету профпатології з лікарем-профпатологом на базі КДЦ підтримало 72,5 % лікарів ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, 50,0 % лікарів МСЧ та 45,5 % лікарів приватних ЗОЗ (рис. 2).

Позитивно оцінили запропоновану систему надання медичної допомоги працюючим в цілому 80,3 % лікарів ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, 64,0

% лікарів МСЧ та 81,8 % лікарів приватних ЗОЗ (рис. 3).

Таким чином, запропонована система медичної допомоги дозволяє працівнику, не залежно від місця прикріплення за медичною допомогою, отримати якісну профпатологічну допомогу в повному обсязі з метою профілактики професійних захворювань, укріплення здоров'я та подовження трудового довголіття. Перевагою наведеної моделі є гнучкість та можливість адаптації її в систему охорони здоров'я з урахуванням реальних умов існування та потреб часу.

Висновки

1. Запропонована система медичної допомоги працюючому населенню в Україні передбачає введення нових структурно-функціональних підрозділів для надання профпатологічної допомоги працюючому населенню в Україні включає: Центр ПМСД з мережею ЛА для забезпечення первинної медичної допомоги, кабінет профпатології КДЦ та Міський центр профпатології для забезпечення (спеціалізованої) профпатологічної медичної допомоги.
2. В основу системи покладений принцип диференціації, що дозволяє врахувати види медичної допомоги, заклади охорони здоров'я, залучені до надання цієї допомоги і спрямувати потоки працюючих робітників та хворих на професійні захворювання між структурними підрозділами незалежно від джерел їх фінансування, форми власності і підпорядкування.
3. Запропонована система медичної допомоги працюючому населенню враховує можливість отримання (спеціалізованої) профпатологічної допомоги працюючим, як за місцем роботи (за наявності МСЧ), так і за місцем прикріплення працівника за медичною допомогою (за місцем

проживання, перебування) і поєднує існуючу ієрархічну структуру взаємодії між підрозділами системи охорони здоров'я – МОЗ України, Державною санітарно-епідеміологічною службою України з новими структурно-функціональними підрозділами профпатологічної допомоги. Перевагою наведеної системи є гнучкість та можливість адаптації її в систему охорони здоров'я з урахуванням реальних умов існування та потреб часу.

4. Медико-соціологічним дослідженням встановлено, що запропоновану систему надання медичної допомоги працюючим в цілому 80,3 % лікарів ЗОЗ з бюджетним фінансуванням, 64,0 % лікарів МСЧ та 81,8 % лікарів приватних ЗОЗ.

Література

1. Гречковская Н.В. Новые организационные формы профпатологической помощи работающему населению //Сб. «Современная медицина: актуальные вопросы», XXIV научно-практической конференции. – Новосибирск, 2013. – С. 58–62.
2. Грузова Л.М., Лубянова І.П., Варівончик Д.В., Соколова М.П. Нормативно-правове забезпечення профілактики в медицині праці / Збірник тез доповідей «Першого Всеукраїнського конгресу з медичного права і соціальної політики», 14-15 квітня 2007 року, м. Київ. — С.42-43.
3. Кундієв Ю.І. Стратегія забезпечення безпечних умов праці і збереження здоров'я працюючих в Україні на 2006-2010 роки / Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Чернюк В.І. // Український журнал з проблем медицини праці.-2005.- № 3-4. – С. 4-10.
4. Митник З.М. Регіональні системи охорони здоров'я України: монографія у 2-х ч.: за ред.. З.М.Митника, Г.О.Слабкого. – К., 2010. – Ч.ІІ – 392 с.
5. Морозов А.М., Степаненко А.В. Сучасні механізми забезпечення якості медичної допомоги //Ліки України.-2000.- №5.-С.63-64.
6. Нагорна А.М. Здоров'я: фундаментальні і прикладні аспекти / А.М.Нагорна

- на.-Д.: «НОРД-ПРЕС».-2006.-336 с.
7. Охорона здоров'я України: стан, проблеми, перспективи. Вид. Тернопільський державний медичний університет / В.М.Князевич, В.В.Лазоришинець, І.В.Яковенко та ін. – К., 2009. – 439 с.
 8. Ткач С.І. Нормативно-правові документи з питань організації лікувально-профілактичної допомоги працюючим в шкідливих та небезпечних умовах виробництва. Навчально-методичний посібник для самостійної роботи профпатологів та лікарів різних спеціальностей, які проводять профілактичні медичні огляди / С.І.Ткач, О.Ю.Лукаченко, І.Г.Боровик, О.В.Григорян. – Харків, ХМАПО, 2014. – 29 с.

References

1. Grechkovskaya N.V. 2013 New Organizational forms of occupational assistance to the working population. Sat. "Modern medicine: Actual question", XXIV scientific conference. — Novosibirsk, Pp. 58-62 (in Russian).
2. Gruzova L.M., Lubyanova I.P., Varivonchuk D.V., Sokolova M.P. 2007 Regulatory support of preventative medicine work. Collection of Abstracts "First All-Ukrainian Congress of Medical Law and Social Policy", Kyiv, pp.42-43 (in Ukrainian).
3. Kundiyev Y.I. The strategy of providing a safe working environment and the preservation of health workers in Ukraine, 2006-2010, 2005. Kundiyev Y.I., Nagorna A.M., Chernjuk V.I. Ukrainian magazine on medical problems. № 3-4. pp. 4-10 (in Ukrainian).
4. Mitnick Z.M. 2010. Regional health systems in Ukraine: monograph in 2 parts.: eds. Z.M.Mytynka, H.O.Slabkoho. Kyiv, CH.II. 392 p (in Ukrainian).
5. Morozov A., Stepanenko A. 2000. Current mechanisms to ensure quality of care. Medicines Ukraine. №5. pp.63-64 p (in Ukrainian).
6. Nahorna A.M. 2006. Health: fundamental and applied aspects. A.M.Nahorna.-D.: "Nord-PRESS", 336 p (in Ukrainian).
7. Health care system of Ukraine: status, problems and prospects. 2009. Ed. Ternopil State Medical University. V.M.Knyazevych, V.V.Lazoryshynets, I.V.Yakovenko and others. Kiev., 439 p (in Ukrainian).

8. Tkach S.I. Legal documents on the organization of therapeutic and preventive care to the workers in hazardous and dangerous conditions of production. Instructor's Manual for independent work profpatolohiv and doctors of various specialties, conducting preventive medical examinations 2014. S.I.Tkach, O.Yu.Lukyanchenko, I.H.Borovyk, O.V.Hryhoryan. — Kharkiv, KhMAPE, 29 p.(in Ukrainian).

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ РАБОТАЮЩИМ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Гречковская Н.В., Нагорная А.М., Лубянова И.П., Тимошина Д.П.

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, г. Киев
ДУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев*

Предложенная система медицинской помощи работающему населению включает структурно-функциональные подразделения для оказания (специализированной) профпатологической медицинской помощи работающему населению в Украине: Центр первичной медико-санитарной помощи с сетью врачебных амбулаторий, кабинет профпатологии консультативно-диагностического центра (КДЦ) и Городской центр профпатологии.

Анализ полученных данных медико-социологического исследования показал, что 49,3 % врачей медицинских учреждений с бюджетной формой финансирования, 40,0 % врачей медико-санитарных частей (МСЧ) и 54,5 % врачей частных медицинских учреждений поддерживают привлечение врачей семейной медицины к системе оказания медицинской помощи работающим контингентам. Введение кабинета профпатологии КДЦ позитивно оценили 72,5 % врачей бюджетных медицинских учреждений, 50,0 % — врачей МСЧ и 45,5 % врачей частных медицинских учреждений. В целом оценили

положительно предложенную систему 80,3 % врачей бюджетных медицинских учреждений, 64,0 % врачей МСЧ и 81,8 % врачей частных медицинских центров.

Ключевые слова: система медицинской помощи, работающее население, профпатологическая помощь, профилактика.

Summary

MODERN MEDICAL ASSISTANCE TO THE WORKING POPULATION

*Grechivska N.V., Nahornaya A.M.,
Lubyanova I.P., Timoshyna D.P.*

*P.L.Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education*

*SI "Institute for Occupational Health of
NAMS of Ukraine», Kyiv*

The current stage of development of Ukraine's healthcare reform is characterized by the implementation of the family medicine.

This problem is getting special emphasis with the view to European integration of Ukraine into the world community, where organization of medical care focused on the outcomes for citizens' rights to health care through its preservation and strengthening.

A system of medical care is based on investigation of material base and staff of medical organizations of different forms of ownership. The proposed system of medical care of the working population in Ukraine includes new structural and functional units to provide occupational assistance to the working

population in Ukraine, which will direct the flow of workers and people with occupational diseases between structural units regardless of the source of funding or ownership.

Analysis of the data of medical and sociological research showed that 49.3 % of doctors of budgetary financing, 40.0 % of doctors of sanitary units and 54.5 % of private doctors support the need to involve the family doctor to the system of medical assistance to the working population.

The necessity of implementation of new structural and functional unit — the cabinet of occupational diseases physician was supported by 72.5 % of physicians of budgetary financing, 50.0 % of physicians of sanitary unit and 45.5 % of private doctors.

Positively evaluated the proposed system of medical care 80.3 % of doctors budget funding, 64.0 % of physicians of sanitary unit and 81.8 % of private doctors.

Conclusions. The advantage of the proposed system is the flexibility and adaptability of the health care system basing on the real conditions of existence and needs time.

Key words: *health care, working population, occupational care and prevention.*

*Впервые поступила в редакцию 03.05.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 796:613.71

СРОЧНАЯ И ДОЛГОВРЕМЕННАЯ АДАПТАЦИЯ ОРГАНИЗМА К АЭРОБНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ПРОЦЕССЕ ЗАНЯТИЙ ФИТНЕСОМ

Тодосюк С.А., Горша О.В.

Фитнес клуб «Fresh», г. Одесса

ГП «УКРНИИ медицины транспорта МЗ Украины», г.Одесса

В ходе исследования были установлены средние показатели пульса и пульсового давления в покое, после физической нагрузки, и в период восстановления в зависимости от возраста и стажа посещения групповых занятий.

Наблюдение показало ухудшение процессов восстановления после предложенной нагрузки продолжительностью 55 мин, что может свидетельствовать о преобладании процессов утомления и необходимости индивидуального подхода к интенсивности и длительности занятий.

Ключевые слова: срочная адаптация, долговременная адаптация, аэробная нагрузка, фитнес.

Термин “аэробный” заимствован из физиологии спорта и означает “живущий в воздухе” или “использующий кислород”. Аэробные упражнения относятся к таким видам физической нагрузки, когда необходимо наличие кислорода в течение продолжительного времени [1]. Часто аэробные занятия называют занятиями на выносливость или «кардио». Для того, чтобы такое занятие было максимально эффективно, оно должно выполняться длительное время с низкой или средней интенсивностью и соответствовать аэробной зоне, при которой не происходит накопления молочной кислоты. Так как фитнес-занятия отличаются от спортивной тренировки, то аэробная зона в ходе кардио занятий составляет приблизительно 120-140 уд. в мин. Несмотря на это реакция организма каждого занимающегося может быть различной, что зависит от многих факторов: возраст, пол, вес, уровень физ. подготовки, внешние факторы и т.д. [2].

В спортивной науке адаптацию организма к физической нагрузке принято делить на срочную и долговременную [3]. Срочная адаптация – это ответ организма на однократное воздействие тренировочной нагрузки. Долговременная

адаптация – реакция организма в течение определенного периода времени на повторяющиеся циклы нагрузок.

О том, как реагирует организм на физическую нагрузку наиболее объективно свидетельствуют показатели сердечно-сосудистой системы (ССС), а именно частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД).

У нетренированных людей ЧСС покоя составляет 70-80 уд/мин [4]. По мере увеличения аэробных способностей ЧСС покоя значительно снижается. У хорошо подготовленных спортсменов на выносливость (велосипедистов, бегунов-марафонцев, лыжников и др.) ЧСС покоя может составлять 40-50 уд/мин, а в некоторых случаях этот показатель может быть еще ниже. У женщин ЧСС покоя примерно на 10 ударов выше, чем у мужчин того же возраста. Утром ЧСС покоя у большинства людей примерно на 10 ударов ниже, чем вечером.

Частота сердечных сокращений зависит от возраста человека. Разработанные нормы свидетельствуют, что у детей до года сердце сокращается 100-140 раз в минуту, в 10 лет — 90 раз, в 20 лет — 60-80 раз. После 60 лет сер-

дечные сокращения вновь учащаются до 90-95 ударов в минуту [5].

Артериальное давление в пределах нормы для состояния покоя принято считать от 110\70 до 130\85 мм. рт. ст. Но так же как и ЧСС артериальное давление зависит от возраста (табл.1.) [6].

При каждом сокращении сердца в артерии выбрасывается определенное количество крови, которое называют систолическим или ударным объемом крови (СО). Разница между систолическим и диастолическим давлением получила название пульсового давления (ПД). Оно является важным показателем функционального состояния сердечно-сосудистой системы. В норме пульсовое давление равно 35–55 мм рт ст [6].

Цель исследования: путем изучения зависимости между возрастом, стажем занятий фитнесом, дозированной физической нагрузкой и показателями ССС проследить срочные и долговременные механизмы адаптации на аэробную нагрузку в ходе занятий фитнесом.

Методы и организация исследования

В процессе эксперимента мы использовали следующие методы диагностики: анкетирование, антропометрию, измерение артериального давления и кардиоинтервалографию в покое, после физической нагрузки, и в период восстановления.

В исследование, которое проходило на базе фитнес клуба “Fresh” г. Одесса приняли участие 50 женщин, средний возраст которых составил 27 лет, минимальный возраст 15 лет, максимальный 54 года. Средний стаж посещения занятий составил 2.4 года, минимальный срок посещения 1 неделя, максимальный 15 лет.

Таблица 1

Возрастные показатели кровяного давления (мм рт. ст.)

Возраст	Систолическое давление	Диастолическое давление
1 — 10 дней	60-89	30-54
11 дней — 6 мес	70-109	40-74
7 мес — 2 года	70-129	40-79
13-14 лет	106	64
15-17 лет	116	67
18-20 лет	117	69
20-30 лет	120	72
70 лет	136	78

Все испытуемые систематически посещали групповые классы. Средний показатель регулярности посещения групповых занятий 3-4 раза в неделю.

В качестве физической нагрузки использовались аэробные групповые занятия продолжительностью 55 мин.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования были установлены средние показатели ЧСС и пульсового давления в покое, после физической нагрузки, и в период восстановления (10-ая мин.) в зависимости от возрастных групп и групп по стажу посещения групповых занятий. В зависимости от возраста испытуемые делились на 4 группы:

1-ая гр. – 15-20 лет, средний показатель составил 16,2 лет;

2-ая гр. – 20-30 лет, средний показатель — 24,1 года;

3-ая гр. – 30-40 лет, средний показатель- 35 лет;

4-ая гр. – более 40 лет, средний показатель — 46,5 лет.

В зависимости от стажа занятий испытуемые делились на 3 группы:

1-ая гр. – до 1 года, средний показатель составил 0,13 года;

2-ая гр. – от 1 до 3 лет, средний показатель составил 0,71 года;

3-ая гр. – 3 года и более, средний показатель составил 5 лет.

На первом графике мы видим зависимость ЧСС от возраста (рис.1.). Так средний показатель ЧСС до нагруз-

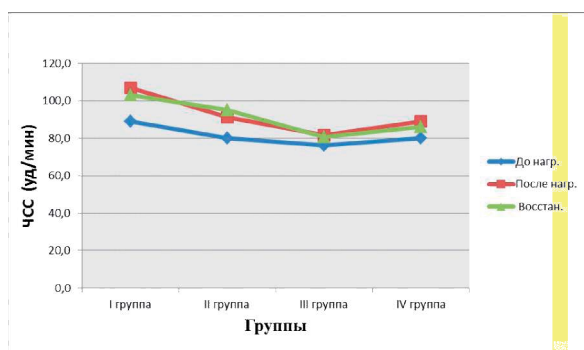


Рис. 1. График зависимости ЧСС от возраста.

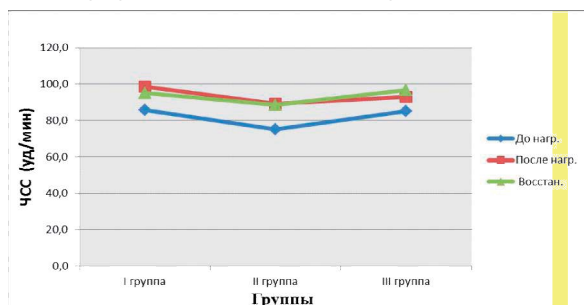


Рис. 2. График зависимости ЧСС от стажа занятий.

ки во 2-ой, 3-ей, и 4-ой группах составил 80 уд/мин, 76 уд/мин, 80 уд/мин, что является нормой для всех 3-х возрастных групп (табл.1.). Показатель же 1-ой группы значительно выше 89,1 уд/мин, что характеризуется возрастными особенностями испытуемых этой группы (эмоциональная лабильность), а также детренированностью организма.

Средний показатель ЧСС после аэробной нагрузки увеличился во всех возрастных группах. Так в 3-ей группе этот показатель оказался самым низким и составил 81,6 уд/мин, характеризуется хорошей работоспособностью организма, во 2-ой и 4-й группе показатели существенно не отличаются, они составили 91,3 и 89 уд/мин, что является допустимым. Показатель же 1-ой гр. составил 106,8 уд/мин, что характеризует возрастные особенности испытуемых этой группы, малый стаж занятий фитнесом, а в результате – не достаточный уровень физической работоспособности организма.

Средний показатель ЧСС в период восстановления в каждой возрастной группе существенно не снизился, что является результатом как психоэмоцио-

нального возбуждения, так и утомления организма.

На втором графике мы видим зависимость ЧСС от стажа занятий (рис.2.). Средний показатель ЧСС до нагрузки в 1-ой группе составил 85,6 уд/мин, во второй группе составил 75,1 уд/мин, в третьей группе 85 уд/мин. Все показатели находятся в пределах нормы.

В первых 2-ух группах наблюдается зависимость – чем больше стаж занятий, тем ниже ЧСС в состоянии покоя. Но показатель третьей группы противоречит этой зависимости, что связано уже с возрастными изменениями ССС.

Средний показатель ЧСС после нагрузки увеличился во всех трёх группах и составил: в 1-ой группе – 98,6 уд/мин, во 2-ой группе – 89,1 уд/мин, в 3-ей группе – 92,8 уд/мин. Показатели имеют ту же тенденцию, что и в состоянии покоя. В период восстановления особых изменений ЧСС в каждой возрастной группе не произошло. Не произошло полного восстановления ЧСС до исходного уровня, что может отражать влияние процессов чрезмерного утомления при детренированности более молодых занимающихся и превалировании возрастных изменений при стаже занятий более 5 лет.

На третьем графике мы видим зависимость ПД от возраста (рис.3.). Средний показатель ПД до нагрузки в 1-ой группе составил 39,7 мм. рт. ст., во 2-ой группе составил 41,9 мм. рт. ст., в 3-ей группе- 48,4 мм. рт. ст., в 4-ой группе – 44,3 мм. рт. ст. Все показатели находятся в пределах нормы.

Средний показатель ПД после нагрузки увеличился в 1-ой и 2-ой группах и составил 40,7 мм. рт. ст. и 45,6 мм. рт. ст., что связано с увеличением систолического давления. В 3-ей и 4-ой возрастных группах этот показатель уменьшился, и составил 46,2 мм. рт. ст. и 41,8 мм. рт. ст. Связано это с тем, что

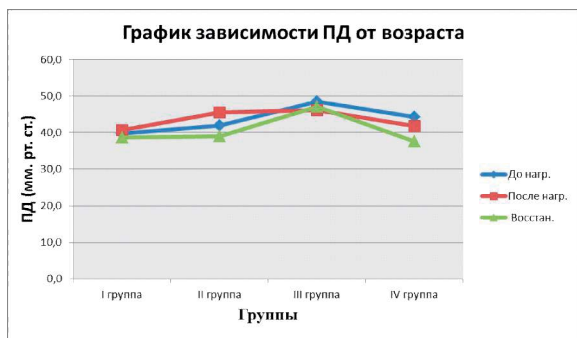


Рис.3. График зависимости ПД от возраста.

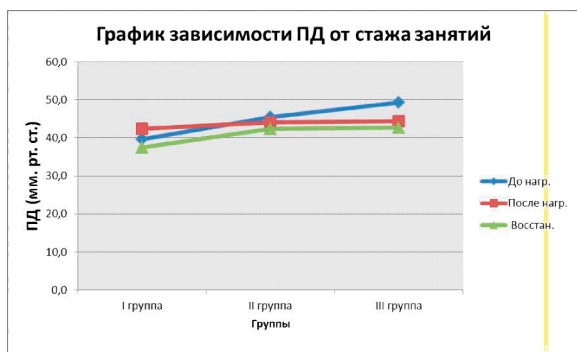


Рис.4. График зависимости ПД от стажа.

у большинства испытуемых этих групп артериальное давление в покое было более высоким. После физической нагрузки произошло небольшое уменьшение систолического объема крови, а диастолическое давление осталось практически неизменным, что является нормальной реакцией на нагрузку.

Средний показатель ПД в период восстановления в первых двух группах уменьшился практически до исходных показателей и составил 38,7 мм.рт.ст. и 39 мм.рт.ст. и является нормой. В 3-ей группе показатель увеличился, что связано с высоким артериальным давлением перед нагрузкой. В 4-ой же группе этот показатель уменьшился, что связано с уменьшением систолического давления.

На четвертом графике мы видим зависимость ПД от стажа занятий (рис.4.). Средний показатель ПД до нагрузки в 1-ой группе составил 39,6 мм. рт. ст., во 2-ой группе составил 45,4 мм. рт. ст., в 3-ей группе- 49,3 мм. рт. ст. Все показатели находятся в пределах нормы.

Средний показатель ПД после нагрузки в 1-ой группе увеличился и составил 42,3 мм. рт. ст., что связано с увеличением систолического давления. Во 2-ой и 3-ей возрастных группах этот показатель уменьшился, и составил 44,1 мм. рт. ст. и 44,3 мм. рт. ст. Связано это в основном с тем, что у большинства испытуемых этих групп артериальное давление в покое превышает допустимые нормы. После физической нагрузки произошло небольшое уменьшение систолического объема крови, а диастолическое давление осталось практически неизменным, что является нормальной реакцией на нагрузку. Средний показатель ПД в период восстановления во всех трёх группах уменьшился и составил 37,5 мм. рт. ст., 42,4 мм. рт. ст., и 42,7 и является нормой.

Выводы

Проведенный нами анализ позволил выявить некоторые особенности механизмов адаптации ССС к фитнес-нагрузке аэробного характера. Так, следует отметить четкие критерии реакций ССС (высокий пульс, повышенное САД в покое и дальнейшая тенденция к их росту при физической нагрузке, неудовлетворительные показатели восстановления), свидетельствующие о снижении физической работоспособности молодых людей при небольших сроках занятий фитнесом. Затем мы наблюдали результаты адаптации и нормализации данных показателей у занимающихся год и более.

Также нужно подчеркнуть, что у обследованных старшего возраста регистрируются возрастные тенденции к повышению АД, однако при стаже занятий более 3-х лет наблюдается включение как срочных, так и долговременных адаптационных механизмов на дозированную фитнес-нагрузку аэробного характера, что способствует нормализации АД и ЧСС после нагрузки и в период восстановления.

Наблюдение показало ухудшение процессов восстановления после пред-

ложенной нагрузки продолжительностью 55 мин, что может свидетельствовать о преобладании процессов утомления и необходимости индивидуального подхода к интенсивности и длительности занятий.

Литература

1. Аэробика для хорошего самочувствия / Кеннет Купер – М.: Книга по Требованию, 2013. – 224 с.
2. Уилмор Дж.Х., Костилл Д.Л. Физиология спорта и двигательной активности. Олимпийская литература, 2001 г. — 459 с. 3.
4. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость : Пер. с англ. -Мурманск: Издательство "Тулома", 2006. — 160 с.
5. Возрастная анатомия и физиология : учеб. пособие / И.М. Прище-па. — Минск : Новое знание, 2006. —416 с.: ил.
5. Физиология сердечно-сосудистой системы: методические указания / сост. О. Е. Фалова. – Ульяновск, 2005. – 16 с.
6. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. Возрастная физиология (физиология развития ребенка) Учебное пособие. — М.: Академия, 2003. — 416 с.

References

1. Kenneth Cooper. Aerobics for good health / Kenneth Cooper. – М. : Book on demand, 2013. – 224 p.
2. Wilmore J.H. Physiology of sports and physical activity / J.H. Wilmore, D.L. Costill. – K. : Olympic Literature, 2001 – 459 p.
3. Solodkov A.S. Physiology of sports: textbook / A.S. Solodkov, E.B. Sologub; Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health. – Saint-Petersburg, 1999. – 231 p.
4. Jansen Peter. Heart rate, lactate and endurance training / Peter Jansen. – Murmansk: Tuloma, 2006. – 160 p.
5. Falova O. E. Physiology of the cardiovascular system: instrumental guidance / author O. E. Falova. – Ulyanovsk, 2005. – 16 p.
6. Bezrukikh M. M. Developmental physiology (physiology of child development) : textbook / M.M. Bezrukikh, V.D. Sonkin, D.A. Farber. – М.: Academy, 2003. – 416 p.

Резюме

ТЕРМІНОВА ТА ДОВГОЧАСНА АДАПТАЦІЯ ОРГАНІЗМУ ДО АЕРОБНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ В ПРОЦЕСІ ЗАНЯТЬ ФІТНЕСОМ

Тодосюк С.А., Горша О.В.

В ході дослідження були встановлені середні показники ЧСС та пульсового тиску у спокої, після фізичного навантаження та в період відновлення (10-а хв.) в залежності від вікових груп та груп за стажом відвідування групових занять. Спостереження показало погіршення процесів відновлення після запропонованого навантаження тривалістю 55 хв, що може свідчити про переважання процесів стомлення та необхідність індивідуального підходу до інтенсивності та тривалості занять.

Ключові слова: *термінова адаптація, довгочасна адаптація, аеробне навантаження, фітнес.*

Summary

IMMEDIATE AND LONG-TERM ORGANISM ADAPTATION FOR AEROBIC ACTIVITY DURING FITNESS EXERCISES

Todosiuk S.A., Gorsha O.V.

In the course of study the mean values of heart rate and pulse pressure were established at rest, after physical activity and during the recovery period (10th minute) depending on age groups and groups ranking on experience of attending group exercises.

The examination showed the worsening of recovery processes after proposed physical activity of 55 min in length that can attest to prevailing of fatigue processes and necessity for individual approach to intensity and duration of exercises.

Key words: *immediate adaptation, long-term adaptation, aerobic activity, fitness.*

*Впервые поступила в редакцию 11.05.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 61624-002-036.11-092:612.020

РОЗВИТОК ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

Гоженко А.І. *, Ференц Н.М. **

*Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеса

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

В динаміці розвитку експериментальної пневмонії та іммобілізаційного стресу підвищується рівень молекули середньої маси і еритроцитарного індексу інтоксикації, особливо на 10 — ту добу експерименту, що може свідчити про наявність ендогенної інтоксикації організму. Застосування вітчизняного препарату корвітину призвело до істотного зниження змінених показників молекул середньої маси і експериментальної пневмонії в умовах формування експериментальної пневмонії і іммобілізаційного стресу, що вказує на позитивний коригуючий вплив.

Ключові слова: експериментальна пневмонія, стрес, молекули середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації, корвітин.

Вступ

В умовах сучасного урбанізованого суспільства пневмонія посідає провідне місце в структурі смертності поруч з серцево-судинними та онкологічним захворюваннями. Перебіг запального процесу супроводжується синдромом поліорганної недостатності, а ендотоксикоз відіграє провідну роль в розвитку пневмонії. Це стадійний, схильний до генералізації патологічний процес, зумовлений накопиченням в кров'яному руслі речовин, що мають пошкоджуючу дію на біологічні системи організму. Джерелом ендогенної інтоксикації є вогнище запалення, деструкції легеневої тканини, осередки вегетації мікрофлори. Взаємодія токсинів бактерій з плазмовими білками й імунокомпетентними клітинами веде до гіперпродукції медіаторів запалення: комплементу й цитокінів, активних форм кисню (стадія токсемії) [1, 6, 7, 10]. Крім того, гіпоксія при пневмонії є причиною спотворення клітинного метаболізму, нагромадження недоокислених продуктів

обміну й розвитку метаболічного ацидозу [7]. Напруження й подальше виснаження захисних і регуляторних систем, здатних знешкодити ендотоксини, зумовлює появу патологічних метаболітів [1, 6, 10], а в легеневій тканині – пошкодження ендотелію й пневматоцитів. Потрапляння біологічно активних речовин у системний кровоплин веде до реалізації системної відповіді організму на запалення [9].

Тому метою нашої роботи було з'ясувати особливості змін показників ендогенної інтоксикації: молекул середньої маси (МСМ) і еритроцитарного індексу

(ЕІІ) у крові морських свинок при експериментальній пневмонії (ЕП) в умовах іммобілізаційного стресу (ІС) та провести їх корекцію корвітином.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на 48 морських свинок (самців) масою тіла 180 – 220 г., які розподілялись на 6 груп:

перша група – контрольні (інтактні) тварини (8); друга група – тварини з ЕП та ІС (8) на 1 – шу добу до лікування; третя група – тварини з ЕП та ІС (8) на 3 – тю добу до лікування; четверта група – тварини з ЕП та ІС (8) на 6 – ту добу до лікування; п'ята група – тварини з ЕП та ІС (8) на 10 – ту добу до лікування; шоста група тварин з ЕП і ІС на 10 – ту добу після лікування корвітином, який вводився внутрішньом'язево у дозі 40 мг/кг маси впродовж 10 днів.

Експериментальну модель пневмонії відтворювали шляхом інтраназального зараження тварин культурою *Staphylococcus aureus* за методом В.Н.Шляпнікова, Т.Л.Солодова, С.А.Степанова [14]. Імобілізаційний стрес за методом П.Д.Горозонтова, О.И.Белюсова (1983) шляхом нетравматичної фіксації тварин на спині впродовж 3-х годин [4].

Потім декапітували інтактних тварин під ефірним наркозом та морських свинок на 1 – шу, 3 – тю, 6 – ту і 10 – ту доби розвитку ЕП та ІС до та після лікування корвітином на 10-ту добу експерименту.

Вміст МСМ в крові визначали за методом І.А.Волчегорського, Д.Я.Дятлова, Е.І.Львовскої [11], ЕІІ за методом В.К.Казимирко, В.І.Мальцева [8].

Опрацювання цифрових даних проводилось за методом варіаційної статистики з використанням критерію

Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Синдром інтоксикації, який супроводжує патологічні процеси, зумовлений багатьма механізмами. Він пов'язаний з дизкоординацією метаболічних процесів, які відбуваються при патології різного ґенезу [5]. Для оцінки стану ендогенної інтоксикації організму в динаміці розвитку ЕП і ІС ми визначали за допомогою МСМ і ЕІІ.

Еритроцитарний індекс інтоксикації є одним із маркерів ендогенної інтоксикації. Враховуючи, що мембрани дозрілих еритроцитів розглядаються як прототип плазматичних мембран усіх клітин

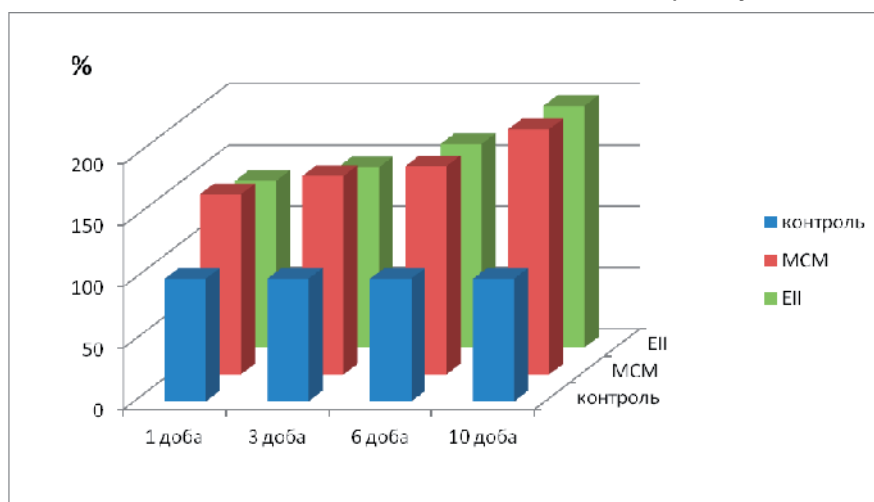


Рис. 1. Показники ендогенної інтоксикації у крові морських свинок (самців) при ЕП і ІС (% від контролю).

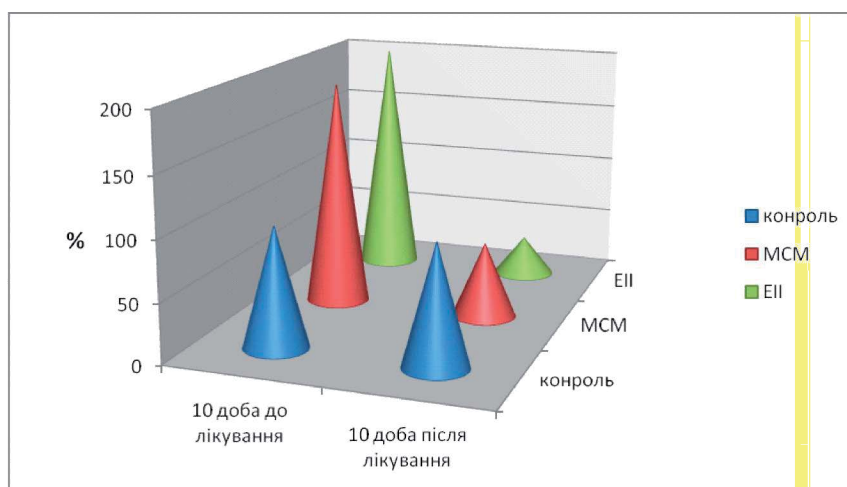


Рис. 2. Показники ендогенної інтоксикації у крові морських свинок (самців) до та після лікування корвітином (% від контролю).

організму, то підвищення їх проникності (зростання EII) можна вважати характерним для клітин організму, що проявляється цитолізом їх та виходом з цитоплазми органу – та органоспецифічних ферментів [2].

Молекули середньої маси є продуктами катаболізму ендо — і екзогенних білків. Окремі фракції пептидів володіють: 1) нейротоксичною активністю; 2) інгібують глікогенез, біосинтез білка, еритропоез, тканинне дихання; 3) беруть участь в розвитку імунодепресії; 4) змінюють проникність мембран; 5) порушують натрій – калієвий баланс, процеси транспорту амінокислот, виведення креатиніну; 6) мають цитотоксичну дію; 7) викликають порушення мікроциркуляції і лімфодинаміки [2, 5, 12, 13].

Для лікування ЕП і ІС ми вибрали вітчизняний препарат корвітин, який володіє мембраностабілізуючою, антиоксидантною, імуномодельючою, проти-запальною, гепатопротекторною, нефропротекторною та іншими діями [3].

Проведені нами дослідження показали, що за умов розвитку експериментальної пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу показники ендогенної інтоксикації підвищувались. Вміст МСМ у крові морських свинок на першу добу експерименту зріс на 36,8 % ($P < 0,05$), на 3 – тую добу ЕП і ІС зріс на 47,3 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем. На 6 – ту та 10 – ту доби розвитку ЕП та ІС зростає відповідно на 65,7 % ($P < 0,05$) і 97,3 % ($P < 0,05$) проти групи здорових тварин.

Вміст МСМ є одним з найхарактерніших з маркерів ступеня вираженості токсичного синдрому.

Водночас аналогічні зміни відбуваються з іншим досліджуваним нами показником – EII. На першу добу цієї хвороби спостерігали підвищення EII в крові на 46,6 % ($P < 0,05$), на 3 – тую добу на 61,8 % ($P < 0,05$), пізніше на 6 – ту добу цей показник зріс на 70,7 ($P < 0,05$), а на 10 – тую добу ЕП і ІС досягнув максималь-

ної величини – зріс на 91 % ($P < 0,05$) відносно інтактної групи тварин (рис. 1).

Одержані результати вказують на розвиток ендогенної інтоксикації організму морських свинок при експериментальній пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу.

Після проведеного лікування корвітином у крові 6 – і групи тварин ми спостерігали зниження вмісту МСМ і EII на 67,0 % ($P < 0,05$) та 47,0 % ($P < 0,05$) відповідно в порівнянні з групою морських свинок з ЕП і ІС (п'ята група) до лікування (рис. 2).

Висновок

Таким чином можна зробити висновок, що в динаміці розвитку експериментальної пневмонії і іммобілізаційного стресу підвищується рівень молекул середньої маси і еритроцитарного індексу інтоксикації, особливо на 10-ту добу експерименту, що може свідчити про наявність ендогенної інтоксикації організму. Застосування вітчизняного препарату корвітину призвело до суттєвого зниження змінених показників молекул середньої маси і експериментальної пневмонії за умов формування експериментальної пневмонії і іммобілізаційного стресу, що вказує на його позитивний корегуючий вплив.

Література

1. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму (методичні рекомендації) // Мін.охорони здоров'я України. Укр.центр наукової мед.інформ. та патентно-ліцензійної роботи. – К. 1998. – 33 с.
2. Бакалюк О.Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації/ О.Й.Бакалюк, Н.Я.Панчишин, С.В.Дзига // Вісн.наукових досліджень – 2000. – №1. – С.11,13.
3. Биофлаваноиды как органопротекторы кверцетин, корвитин, квертин/ Под ред. Акад.НАН Украины А.А.Мобейко // Киев: Наукова думка, 2012. — С274.
4. Горизонтов П.Д. Стресс и система крови / П.Д.Горизонтов, О.И.Белюсова, М.И.Федотов // М.: Медицина, 1983. – 338.

5. Громашевська Л.Л., «Середні молекули» як один з показників «метаболічної інтоксикації» в організмі/ Л.Л.Громашевська // Лаб.діагностика. – 1997. — №1. – С.11 – 16.
6. Дзиг'а С.В. та ін.. Деякі аспекти патогенезу синдрому ендогенної інтоксикації // Вісник наукових досліджень. – 2011. — №3. – С.15-16.
7. Доброродний А.В. Стан переокисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи, гуморальної ланки імунного захисту та ендогенної інтоксикації на тлі експериментального гострого респіраторного дистрес – синдрому у щурів / / Вісник наукових досліджень. – 2011. — №3. – С.99 – 101.
8. Казимирко В.К. Антиоксидантная система и её функционирование в организме человека / В.К.Казимирко, В.И.Мальцев // Здоров'є України -2007.№5 – С.15 – 24.
9. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление// Хирургия. – 2000. — №2. – С.54 – 59.
10. Марущак М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень //Вісник наукових досліджень. – 2011. — №3. – С. 108 – 111.
11. «Средние молекулы» как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников /И.А.Волчегорский, Д.А.Дятлов, Е.И.Львовская и др. // Лаб.диагностика. – 1997. — №1. – С. 11 – 16.
12. Чернюк Н.В. Середньомолекулярні сполуки та показники функціональної активності генотипу – маркери ендогенної інтоксикації при бронхіальній астмі до і після лікування // Галицький лікар. Вісник. – 2001.№1. – С.81-83.
13. Шмойлов Д.К. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации / Д.К.Шмойлов, И.З.Каримов, Т.Н.Одинець // Лаб.диагностика. – 2012. — №2. – С.65 – 69.
14. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно – патогенными бактериями и их ассоциаций / В.Н.Щляпников, Т.Л.Солодова, С.А.Степанов и др. // Саратов: Метод. рекомендации. Саратовский медицинский институт. – 1988. – 30с.

References

1. Andreichyn MA, BehM.D., Dem'yanenko V. and al. Metodystudy of endogenous intoxication (methodological rekomendotsiyi) // Min. ohorony Health of Ukraine. Ukr. tsentr scientific med.inform. and patent and licensing work. — K1998. — 33 s.
2. Bakalyuk O.Y.Syndrom endogenous intoxication mechanism of methods of identification / O.Y.Bakalyuk, N.Ya.Panchyshyn, S.V.Dzyha // Visn.naukovykh research — 2000. — №1. — S.11,13.
3. Flavonoids as organoprotektory quercetin, Corvitin, kvertin / Underred. Akad.NAN Ukraine A.A.Mobeyko // Naukova Dumka, 2012. — S274.
4. Gorizontov P.D.Stress and blood system /P.D.Gorizontov, O.I.Belousova, M.I.Fedotov // M: Medicine, 1983. — 338.
5. Gromashevsky L.L., “Middle molecules” as one of the indicators of “metabolic intoxication” inthebody / L.L.Hromashevskya // Lab.diahnostyka. — 1997. — №1. — P. 11 — 16.
6. Dziga S. Vetc.. Some aspects of the pathogenesis of the syndrome of endogenous intoxication // Bulletin of scientific research. — 2011. — №3. — S.15-16.
7. A.V.Dobrorodniy. Lipidperoxidation, antioxidant system, humoral immunedefense and endogenous intoxicationon the background of experimental acute respiratory distress — syndrome in rats // Bulletin of scientific research. — 2011. — №3. — P.99 — 101.
8. Kazimirko V.K. Antioxidant system and its functionin the humanbody / V.K.Kazimirko, V.I.Maltsev // Zdorov'є Ukraine -2007. №5 — P.15 — 24.
9. Kuzin M.I. Syndrome of systemic inflammatory response // Surgery. — 2000. — №2. — P.54 — 59.
10. Maruschak MI Features pathogenic mechanisms of endogenous intoxication and humoral immunity in experimental acute lung injury // Bulletin of scientific research. — 2011. — №3. — S. 108 — 111.
11. “Middle molecules” as probable regulator sinthesys tem erythron skiers / I.A.Volchegorsky, D.A.Dyatlov, E.I. Lvovskaya et al. // Lab. diagnostika. —

1997. — №1. — S. 11 — 16.
12. Hernjuk N.V. Seredno molekulyarni compounds and functional activity indicators genotype — markers of endogenous intoxication in asthmabefore and after treatment // Galician doctor. Herald. — 2001.№1. — S.81-83.
13. D.K.Shmoylov Pathogenetic role of endogenous intoxication / D.K.Shmoylova, I.Z.Karimov, T.N.Odinets // Lab. diagnostika. — 2012. — №2. — P.65 — 69.
14. The experimental model of acute pneumonia caused by conditionally — pathogenic bacteria and their associations / V.N.Schlyapnikov, T.L.Solodova, S.A.Stepanovetal. // Saratov: Metod.rekomendatsii. Saratov Medical Institute. — 1988. — 30 s.

Резюме

РАЗВИТИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ОРГАНИЗМЕ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА И ИХ КОРРЕКЦИЯ КОРВИТИНОМ

Гоженко А.И., Ференц Н.М.

В динамике развития экспериментальной пневмонии и иммобилизационного стресса повышается уровень молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации, особенно на 10 – е сутки эксперимента, что свидетельствует о наличии эндогенной интоксикации организма. Применение отечественного препарата корвитина привело к существенному снижению измененных показателей молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации, в условиях формирования экспериментальной пневмонии и иммобилизационного стресса, что указывает на положительное корректирующее влияние.

Ключевые слова: экспериментальная пневмония, стресс, молекулы средней

массы, эритроцитарный индекс интоксикации, корвитин.

Summary

DEVELOPMENT ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE BODY OF GUINEA PIGS IN EXPERIMENTAL IN EXPERIMENTAL PNEUMONIA IN AN IMMOBILIZATION STRESS AND CORRECTION CORVITIN

Gozhenko A., Ferents N.

In the dynamics of development of experimental pneumonia and immobilization stress increases the level of medium-weight molecules and erythrocyte Index intoxication, especially in the 10 — th day of the experiment, that the presence of endogenous indicates intoxication. Application Corvitin domestic preparation led to a significant reduction of the changed parameters and the weight average molecular index erythrocyte toxicity in experimental pneumonia forming conditions and immobilization stress, indicating that positive corrective effect.

Keywords: *Experimental pneumonia, stress, molecules of average weight, erythrocyte index of intoxication, Corvitin.*

*Впервые поступила в редакцию 31.03.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.213

NEUROTROPIC EFFECTS OF GLYCINE MENTHYL ESTER

¹*Nesterkina Mariia*, ^{1,2}*Kravchenko Iryna*

¹*I.I. Mechnikov Odessa National University, 2 Dvorjanskaya st., 65026, Odessa*

²*A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute, National Academy of Sciences of Ukraine, 86 Lustdorfskaya doroga, 65080, Odessa*

The objective of this study was to evaluate toxicity and some pharmacological effects of glycine menthyl ester hydrochloride (2-isopropyl-5-methylcyclohexyl 2-aminoacetate) in animal models. Acute toxicity (LD₅₀ value) in mice was determined for different routes of administration – orally and intravenously. Anticonvulsant activity was assessed by using pentylenetetrazole and strychnine induced seizures. The sedative and muscle relaxant actions were investigated with open field and rota-rod tests, accordingly. Present findings indicate that menthyl ester of glycine hydrochloride possesses anticonvulsant activity, prolonged sedative action but does not influence the muscle relaxation.

Key words: *menthyl ester of glycine hydrochloride, acute toxicity, anticonvulsant activity, sedative action.*

Introduction

Menthol is well known for cooling effect due to its ability to chemically activate the cold-sensitive transient receptor potential cation channel (TRPM8) [1]. In addition to this peripheral action, a number of studies have demonstrated that menthol has actions within the CNS. In animal behavioral tests, systemic or direct central administration of menthol produces a variety of effects, including sedative, anticonvulsant, analgesic and nootropic actions [2]. Along with TRPM8 there are other potential cellular targets for menthol such as glycine receptors [3]. Glycine is well known to be the most important inhibitory neurotransmitter in the spinal cord. This amino acid is of particular interest to the neuropharmacology since many commonly studied drugs work by selectively affecting to this neurotransmitter system [4]. Taking into consideration aforementioned facts, it was of interest to investigate pharmacological properties of compound including both menthol and glycine fragments. So the present study was designed to evaluate the anticonvulsant, sedative and muscle relaxant

activity of glycine menthyl ester using animal models.

Materials and methods

Menthyl ester of glycine hydrochloride (2-isopropyl-5-methylcyclohexyl 2-aminoacetate) was synthesized using DCC/DMAP coupling method [5] (fig. 1).

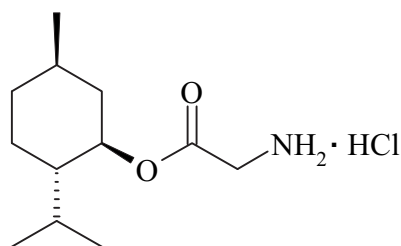


Fig. 1. Chemical structures of glycine menthyl ester hydrochloride.

Pharmacological activity of glycine menthyl ester was studied using outbred male white mice (18-22 g) as experimental animals. They were kept under 12-hour light regime and in a standard animal facility with free access to water and food, in compliance with the European Convention for the Protection of Verte-

brate Animals Used for Experimental and Other Specific Purposes [6] (Strasbourg, 1986) and the principles of the National Ukrainian Bioethics Congress (Kiev, 2003) [7]. All the animals were purchased from Odessa National Medical University, Ukraine. The animal ethics committee of the Odessa National University (Ukraine) approved the study.

Acute toxicity (LD_{50} value) in mice was determined for different routes of administration – orally and intravenously. Mice were divided into groups of six each and menthyl ester of glycine was administered in doses from 1300-1500 mg/kg for orally and in doses from 25-75 mg/kg for intravenous determination. The animals were observed for toxic symptoms within 24 hours after the compound administration.

The anticonvulsant activity of the compound was evaluated in model of acute generalized seizures induced by intravenous infusion of 1 % pentylenetetrazole (PTZ) or 0,06 % strychnine solution with the determination of PTZ/strychnine minimum effective doses (MED) inducing clonic-tonic convulsions (CTC) and tonic extension (TE) in test animals. PTZ/strychnine doses for inducing clonic-tonic convulsions (DCTC) and tonic extension (DTE) were calculated relative to control.

The sedative effect was investigated using open field test (OFT). The open field apparatus consisted of a plastic field of half square meter with a series of squares. It had a wall of 50 cm height and was placed in a dimly lit room. Mice were treated with menthyl ester of glycine hydrochloride (87-700 mg/kg), menthol, glycine (equimolar amounts) and were placed in the middle of the open field. Then locomotor (lateral, vertical) and research (hole visits) activities were registered for 3 minutes at 3 hours after administration.

Muscle relaxant activity was examined by rota-rod test that was performed using horizontal rotation rod set at a rate of 5 revolutions per minute. Three hours

after menthyl ester administration (87-700 mg/kg) each mouse was placed on the rod for 2 minutes. Motor coordination was then assessed by recording the falling time from the rotating rod for each mouse.

Results and discussion

Acute toxicity study of glycine menthyl ester revealed the following LD_{50} values: 1350 mg/kg by oral route administration and 50 mg/kg intravenously.

Glycine menthyl ester was not shown to demonstrate significant anticonvulsant activity at the doses of 87-350 mg/kg via oral route at 3 hours after administration. However, at the dose of 700 mg/kg it produces anticonvulsant effect as indicated by increasing of DCTC and DTE values that amounts to 2.0 and 1.7 times with comparison of control, respectively.

Strychnine has been demonstrated to have a well-defined mechanism of convulsant action reported to be by directly antagonizing the inhibitory spinal cord and brainstem reflexes of glycine and thus increasing spinal reflexes [8]. Taking into account this fact, we have evaluated ester anticonvulsant effect in strychnine induced seizure model. Menthyl ester at the dose of 700 mg/kg was found to modify strychnine actions slightly with DCTC and DTE values 1.5 and 1.4 times with comparison of control, accordingly; this might be assigned to menthol predominant contribution into anticonvulsant activity of synthesized ester.

Investigation of sedative effect was performed by recording spontaneous locomotor activity of mice in open field test. In this test any agent with sedative properties produces a decrease in the number of movements, interpreted as a decrease in curiosity of the new environment. As far as menthol and glycine were reported to possess sedative activity [9], they also have been investigated under experiment conditions. Our results demonstrate that the oral administration of menthyl ester at doses of 350-700 mg/kg

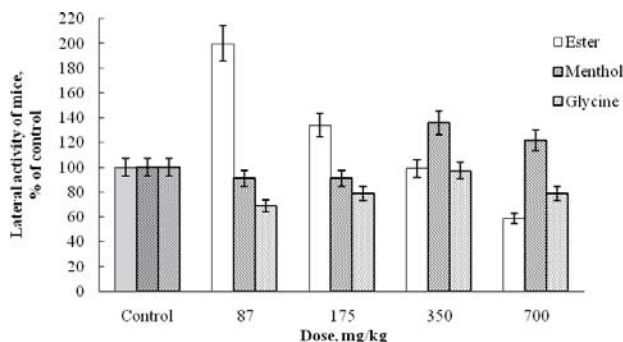


Fig. 2. Comparable lateral activity of mice in 3 h after oral administration of glycine menthyl ester, menthol and glycine (dose-response relationship).

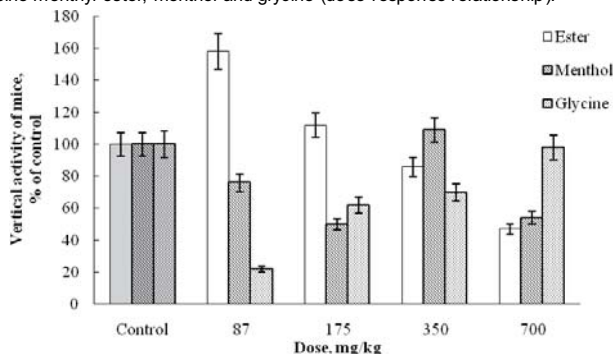


Fig. 3. Comparable vertical activity of mice in 3 h after oral administration of glycine menthyl ester, menthol and glycine (dose-response relationship).

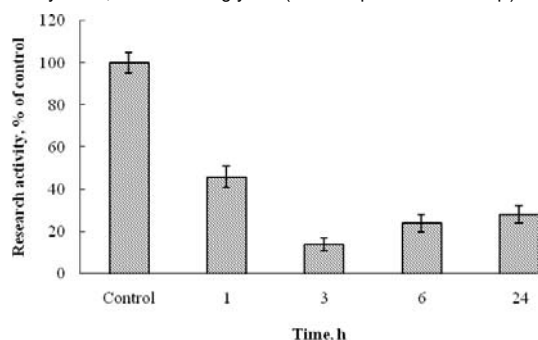


Fig. 4. Research activity of mice after oral administration of glycine menthyl ester at dose 175 mg/kg (time-response relationship).

doses, we observed a decrease in locomotor activity that can be explained by the appearance of estersedative activity.

Considering the possible prolonged action of obtained ester, sedative effect was estimated over the time range: 1-24 hours. This enables the pharmacokinetics of synthesized compound to be expressed as a function of time after oral administration. Our data reveal that menthyl ester of glycine at 175 mg/kg dose causes a time-dependent reduction of locomotor (table) and research activity (fig. 4). Maximum suppressive effect was found within the time of 3-6 hours and continued up to 24 hours after oral administration, indicating prolonged sedative action.

Results obtained from rota-rod test reveal no mice fallings for all concentrations of glycine menthyl ester (87-700 mg/kg) in 3 h after oral administration. Thus, we can assume that there is no significant muscle relaxant activity of synthesized compound at aforementioned concentrations and time point.

Conclusions

In conclusion, the present findings in our study indicate that menthyl ester of glycine hydrochloride possesses anticonvulsant activity, prolonged sedative action but does not influence the muscle relaxation in animal models. Additionally, investigation of acute toxicity for the compound was carried out both for oral and intravenous routes of administration.

Table

Locomotor activity of mice after oral administration of glycine menthyl ester at dose 175 mg/kg (time-response relationship)

Time after oral administration, h	Locomotor activity	
	lateral	Vertical
Control	100.0 ± 8.1	100.0 ± 7.7
1	130.3 ± 7.4	80.9 ± 7.2
3	64.7 ± 5.2	19.2 ± 5.4
6	48.1 ± 6.0	31.3 ± 6.6
24	78.7 ± 4.9	83.6 ± 9.1

causes a marked reduction both in lateral (fig. 2) and vertical (fig. 3) activities, but does not affect the research activity.

We should point out that under administration of low dose (87-175 mg/kg) of ester, we observed an increase in the motor activity of mice in 1.4-2.0 times, as compared with the control. With increasing

References

1. Kamatou G. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties / G. Kamatou, I. Vermaak, A. Viljoen, B. Lawrence // *Phytochemistry*. – 2013. – № 96. – P. 15-25.

2. Zhang X-B. A-type GABA receptor as a central target of TRPM8 agonist menthol / Zhang X-B, P. Jiang, N. Gong [et al.] // PLoS ONE. – 2008. – № 3. – P. 1-11.
3. Hall A. C. Modulation of human GABA_A and glycine receptor currents by menthol and related monoterpenoids / A. C. Hall, C. M. Turcotte, B. A. Betts [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – V. 506. – P. 9-16.
4. Steven M. Paul. GABA and glycine. Ref.: 54. In: Psychopharmacology. The American college of neuropsychopharmacology. – 2000.
5. Taber D. F. Convenient synthetic route to an enantiomerically pure FMOC-amino acid / D. F. Taber, J. F. Berry, T. J. Martin // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – № 23. – P. 9334-9339.
6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Specific Purposes, Strasbourg, Council of Europe. – 1986. – № 123 – P. 51.
7. General Ethics Principles of Animal Experiments // Endocrinol. – 2003. – V. 8. – № 1. – P. 142-145.
8. Silambujanaki P. Anti-convulsant activity of methanolic extract of *Butea monosperma* leaves / P. Silambujanaki, V. Chitra, K. Suman [et al.] // RJPBCS. – 2010. – V. 1. – P. 431-435.
9. Sousa D. P. Sedative effect of monoterpene alcohols in mice: a preliminary screening / D. P. Sousa, E. Raphael, U. Brocksom, T. Brocksom // Z. Naturforsch. C. – 2007. – № 62. – P. 563-566.

Резюме

НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕНТИЛОВОГО ЭФИРА ГЛИЦИНА

¹Нестеркина М.В., ^{1,2}Кравченко И.А.

Целью данного исследования служит определение токсичности и фармакологических свойств ментилового эфира глицина гидрохлорида (2-изопропил-5-метилциклогексил 2-аминоацетат) на экспериментальных моделях с использованием лабораторных животных. Острая токсичность (значение ЛД₅₀) соединения определена при пероральном и внутривенном путях введения. Противосудорожную активность оценивали на модели острых генерализованных судорог, индуцируемых пентилентетразолом и стрихнином. Седативный и миорелаксantный эффекты исследовали с помощью тестов открытого поля и вращающегося стержня. Полученные результаты свидетельствуют о наличии противосудорожной и пролонгированной седативной активности у изучаемого соединения при отсутствии миорелаксации.

званных судорог, индуцируемых пентилентетразолом и стрихнином. Седативный и миорелаксantный эффекты исследовали с помощью тестов открытого поля и вращающегося стержня. Полученные результаты свидетельствуют о наличии противосудорожной и пролонгированной седативной активности у изучаемого соединения при отсутствии миорелаксации.

Ключевые слова: ментиловый эфир глицина гидрохлорида, острая токсичность, противосудорожная активность, седативное действие.

Резюме

НЕЙРОТРОПНІ ЕФЕКТИ МЕНТИЛОВОГО ЕСТЕРУ ГЛІЦИНУ

¹Нестеркіна М.В., ^{1,2}Кравченко І.А.

Метою даного дослідження є вивчення токсичності та фармакологічних властивостей ментилового естеру гліцину гідрохлориду (2-ізопропіл-5-метилциклогексил 2-аміноацетат) на експериментальних моделях із використанням лабораторних тварин. Гостра токсичність (значення ЛД₅₀) сполуки визначена для перорального та внутрішньовенного шляхів введення. Протисудомну активність оцінювали на моделі гострих генералізованих судом, індукованих пентилентетразолом та стрихніном. Седативний та міорелаксantний ефекти досліджували за допомогою тестів відкритого поля та обертового стержня. Отримані результати свідчать про наявність у досліджуваної сполуки протисудомної та пролонгованої седативної дії за відсутності міорелаксації.

Ключові слова: ментиловий естер гліцину гідрохлориду, гостра токсичність, протисудомна активність, седативна дія.

Впервые поступила в редакцию 17.05.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК: 615.385:623.33

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАТОГЕННЫХ И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФРУГЛЮМИН А И ФРУГЛЮМИН Б

Кривенко С.И.¹, Мельнова Н.И.², Гапанович В.Н.²

¹ Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая больница», Минск

² Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», *svtl_kr@tut.by*

Представлены результаты исследования тератогенных и эмбриотоксических свойств группоспецифических полисахаридов А и группоспецифических полисахаридов Б, являющихся субстанциями иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б. Установлено, что группоспецифические полисахариды в дозе, превышающей суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б в 5 раз, в различные периоды беременности у крыс не вызывают отклонений в развитии плода и расположении внутренних органов эмбрионов, а также не изменяют основных показателей эмбриогенеза и эмбриотоксичности, что свидетельствует об отсутствии у данных иммуномодулирующих препаратов тератогенных и эмбриотоксических свойств.

Ключевые слова: *тератогенность, эмбриотоксичность, группоспецифические полисахариды, иммуномодулирующие лекарственные средства.*

Введение

К наиболее серьезным токсическим эффектам лекарственных средств, выявление которых возможно на доклиническом этапе исследований, относится тератогенность и эмбриотоксичность. Эмбриотоксическое действие, как правило, заключается в отрицательном влиянии вещества на зиготу и бластоцисту, результатом которого является формирование грубых пороков развития и прерывание беременности в ранних сроках. Тератогенное действие препаратов представляет наибольшую опасность, так как приводит к развитию врожденных аномалий у плода. Предварительное тестирование тератогенной и эмбриотоксической активности существенно уменьшает вероятность использования при беременности лекарственных средств, оказывающих вредное воздействие на развитие эмбрионов, что является одной из мер профилактики эмбриопатий и врожденных пороков развития человека [1].

Тератогенные и эмбриотоксические эффекты установлены для достаточно широкого перечня лекарственных средств. Выраженным эмбриотоксическим и тератогенным действием обладают антибиотики (тетрациклин, левомицитин), сульфаниламиды, салицилаты, противогрибковые препараты (леворин и гризеофульвин), сахаропонижающие и гормональные препараты, антикоагулянты непрямого действия (варфарин, неодикумарин, фенилин и другие), гипотензивные, противосудорожные, антигистаминные (димедрол, супрастин) препараты, витамины (при их применении в высоких дозах) [2-6].

Возможность реализации потенциально опасного воздействия на плод лекарственных препаратов определяется их способностью проникать через плацентарный барьер. Для переноса лекарственных веществ через плацентарный барьер наибольшее значение имеет пассивная диффузия, а скорость переноса также зависит от размера

молекул, так как плацента непроницаема для веществ с молекулярной массой более 1000. Однако при длительном использовании многие препараты с большей молекулярной массой могут постепенно проникать в организм плода.

Была разработана технология получения из слизистых оболочек желудков свиней и лошадей группоспецифических полисахаридов А (ПА) и группоспецифических полисахаридов Б (ПБ), отличительным свойством которых является способность нейтрализовать изогемагглютинины плазмы крови человека. На основе этих полисахаридов были созданы оригинальные иммуномодулирующие лекарственные средства Фруглюмин А (Фр А) и Фруглюмин Б (Фр Б) [7]. При оценке безопасности группоспецифических полисахаридов было доказано отсутствие у данных субстанций общетоксических свойств при их введении беспородным мышам в 5-кратной курсовой терапевтической дозе [8], а также было установлено, что в дозе, превышающей суточную терапевтическую в 15 раз, ПА и ПБ не вызывают увеличения количества лимфоцитов крови человека с микроядрами, не повышают число хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и не влияют на частоту возникновения аденом легких у мышей линии Af, что однозначно указывает на отсутствие возможных мутагенных и канцерогенных эффектов у данных препаратов.

Несмотря на то, что вещества полисахаридной природы, за исключением низкомолекулярных соединений, характеризуются высокой молекулярной массой и, как правило, не способны проникать через плацентарный барьер, группоспецифические ПА и ПБ были подвергнуты исследованию на предмет их безопасности по отношению к эмбриону и плоду.

Целью настоящей работы являлось изучение возможных тератогенных и эмбриотоксических свойств группоспе-

цифических полисахаридов А и группоспецифических полисахаридов Б – субстанций иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б.

Объекты и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с правилами испытаний лекарственных средств на тератогенность и эмбриотоксичность, составленными на основании опыта работы Отдела эмбриологии ИЭМ АМН РФ [9], а также правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств [1].

В опытах использованы здоровые половозрелые животные линии "Вистар" массой 200 ± 20 г, содержащиеся в оптимальных условиях вивария (температурный и световой режим, полноценное кормление, просторные клетки, вентилируемые помещения и т.д.). Самки содержались отдельно от самцов, время их спаривания точно регистрировалось. День обнаружения спермиев в вагинальном мазке учитывался как первый день беременности.

Было сформировано по 3 серии животных для каждой из исследуемых субстанций группоспецифических полисахаридов: одна опытная и две контрольные. В опытной серии изучались тератогенные и эмбриотоксические эффекты субстанции группоспецифического полисахарида. Сравнение по всем исследуемым показателям проводилось с контрольными сериями. Крысам первой контрольной серии никаких введений не проводилось (интактные животные), во второй контрольной серии инъецировался разрешенный к клиническому использованию и промышленно выпускаемый препарат – физиологический раствор 0,9 % натрия хлорида.

Взятый в качестве контроля 0,9 % раствор натрия хлорида вводили в хвостовую вену ежедневно на протяжении 3 дней в максимально допустимой для данного вида животных дозировке – 15

мл/кг массы тела. Субстанции группоспецифических полисахаридов вводили внутримышечно (в соответствии с предполагаемым путем введения лекарственных средств на их основе при клиническом применении) также на протяжении 3 дней в дозе 1,5 мг/кг массы, что 5-кратно превышало суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б.

Действие исследуемых соединений изучали в различные периоды беременности, для чего в каждой серии эксперимента было выделено 5 групп: 1 группе растворы вводили на 1-4 сутки беременности, 2 группе – на 5-7, 3 группе – на 8-11, 4 группе – на 12-15 и 5 группе – на 16-19 сутки, соответственно. Каждая группа включала в себя не менее 10 особей.

На 20-21 сутки беременности животных выключали из опыта декапитацией. После вскрытия крыс проводили извлечение эмбрионов из матки, изучение их внешнего вида под биноклярной лупой на наличие аномалий развития, а также подкожных гематом. Осуществляли подсчет количества живых и мертвых плодов, измерение их краниокаудального размера, взвешивание эмбрионов и плаценты. Изучали количество желтых тел в яичниках и мест имплантаций и резорбций в матке.

Показатели общей эмбриональной, предимплантационной, постимплантационной смертности и выживаемости рассчитывали по общепринятым формулам.

После наружного осмотра одну часть плодов от каждой самки фиксировали в 96 % спирте и после прояснения раствором щелочи и промывания водой, окрашивали ализарином, обезвоживали в различных смесях глицерина с 96 % спиртом и использовали для изучения костного скелета по методике Доусона (ССЫЛКА). Другую часть плодов фиксировали в жидкости Буэна и использовали для изучения внутренних органов на микроанатомических срезах по Вильсону (ССЫЛКА).

Данные обрабатывали методами

вариационной статистики с использованием пакета программ статистической обработки «Origin» и «Microsoft Excel». Достоверность различий между сравниваемыми величинами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При вскрытии беременных самок ни в одной из исследуемых серий эксперимента не было обнаружено мертвых плодов. При внешнем осмотре эмбрионов не отмечено аномалий развития и подкожных гематом.

Проведение серий продольных и поперечных разрезов головы и туловища плодов показало, что при введении субстанций группоспецифических ПА и ПБ самкам крыс в различные периоды беременности не наблюдается отклонений в развитии и расположении внутренних органов эмбрионов. Исследование состояния костной системы эмбрионов после ее предварительного прокрашивания раствором ализарина также не выявило каких-либо отклонений от нормы, что позволяет сделать заключение об отсутствии тератогенных свойств у субстанций группоспецифических полисахаридов.

Детальный анализ показателей эмбриогенеза (таблица 1) и их производных (таблица 2) позволил констатировать следующее.

Количество желтых тел при введении ПА и ПБ в различные периоды беременности статистически достоверно не отличалось от контрольных серий – животных с введением 0,9 % раствора натрия хлорида и интактных крыс.

Анализ количества резорбций (прекращение развития плода на плацентарном уровне) при введении ПБ крысам на 5-8 день и на 16-19 день беременности выявил тенденцию к увеличению данного показателя по сравнению с соответствующими значениями интактных крыс. Так в указанные сроки показатель количества резорбций

Таблица 1

Показатели эмбриотоксичности при введении субстанций группоспецифических полисахаридов самкам крыс линии “Вистар” в различные периоды беременности

Исследуемые показатели	Контроль (интактные крысы)	Сроки введения				
		1-4 день (1 группа)	5-8 день (2 группа)	8-11 день (3 группа)	12-15 день (4 группа)	16-19 день (5 группа)
0,9 % раствор натрия хлорида						
Количество желтых тел	9,10 ± 0,623	10,10 ± 1,048	8,70 ± 0,666	7,50 ± 0,654	8,50 ± 0,749	10,40 ± 0,452
Количество эмбрионов	6,50 ± 0,847	5,20 ± 1,093	7,60 ± 0,980	4,40 ± 1,002	5,80 ± 1,123	6,70 ± 1,106
Количество резорбций	0,30 ± 0,153	0,40 ± 0,306	0,30 ± 0,213	0,20 ± 0,200	0,40 ± 0,221	0,40 ± 0,306
Рост плода, мм	37,83 ± 1,233	35,23 ± 1,294	35,24 ± 1,882	37,27 ± 1,882	35,11 ± 1,283	38,16 ± 0,889
Вес плода, г	3,37 ± 0,352	3,27 ± 0,427	3,02 ± 0,188	3,55 ± 0,287	3,24 ± 0,340	3,15 ± 0,315
Вес плаценты, мг	528,89 ± 28,568	639,47 ± 49,772	644,96 ± 63,792	695,71 ± 42,565*	641,22 ± 52,986	564,36 ± 41,892
Группоспецифические полисахариды А						
Количество желтых тел	10,18 ± 0,630	8,91 ± 0,315	9,25 ± 0,566	9,92 ± 0,657	9,73 ± 0,574	10,00 ± 0,302
Количество эмбрионов	7,36 ± 0,527	5,36 ± 0,576*	6,83 ± 0,833	8,00 ± 0,778	7,91 ± 0,719	7,92 ± 0,557
Количество резорбций	0,09 ± 0,091	0,09 ± 0,091	0,17 ± 0,112	0,17 ± 0,112	0,00 ± 0,000	0,18 ± 0,122
Рост плода, мм	35,04 ± 0,671	38,75 ± 0,970*	36,79 ± 0,675	34,49 ± 0,977	35,83 ± 0,552	33,84 ± 0,533
Вес плода, г	3,22 ± 0,319	4,08 ± 0,248*	3,63 ± 0,251	3,36 ± 0,328	3,48 ± 0,276	2,70 ± 0,089
Вес плаценты, мг	584,84 ± 26,141	617,96 ± 30,585	541,05 ± 28,801	543,59 ± 44,823	589,71 ± 21,639	530,25 ± 21,561
Группоспецифические полисахариды Б						
Количество желтых тел	9,30 ± 0,597	8,40 ± 0,718	8,29 ± 0,447	9,40 ± 0,777	10,00 ± 0,671	8,67 ± 0,726
Количество эмбрионов	7,20 ± 1,041	6,40 ± 1,097	6,00 ± 0,873	6,50 ± 1,195	6,38 ± 1,149	6,00 ± 1,022
Количество резорбций	0,10 ± 0,100	0,20 ± 0,133	0,30 ± 0,267	0,30 ± 0,213	0,30 ± 0,213	0,30 ± 0,189
Рост плода, мм	37,83 ± 1,047	35,16 ± 1,114	38,83 ± 0,758	37,82 ± 0,894	37,16 ± 1,038	35,81 ± 0,953
Вес плода, г	3,67 ± 0,212	3,23 ± 0,126	3,93 ± 0,148	3,81 ± 0,262	3,99 ± 0,288	3,61 ± 0,131
Вес плаценты, мг	518,54 ± 46,256	475,60 ± 19,606	568,46 ± 34,983	583,34 ± 33,746	597,70 ± 44,496	540,01 ± 31,733

Примечание: * – достоверность различий по отношению к контролю (серии интактных крыс) при уровне значимости P < 0,05

Таблица 2

Расчетные показатели эмбриотоксичности субстанций группоспецифических полисахаридов при введении крысам в различные периоды беременности

Условия эксперимента (группы беременных самок, срок беременности)	Показатели эмбриотоксичности			
	Общая эмбриональная смертность (%)	Смертность до имплантации (%)	Смертность после имплантации (%)	Выживаемость (%)
0,9 % раствор натрия хлорида				
Интактный контроль	28,6	25,3	4,4	71,4
1 группа (1-4 день)	48,5	52,5	7,1	51,5
2 группа (5-8 день)	12,6	16,1	3,8	87,4
3 группа (8-11 день)	41,3	44,0	4,3	58,7
4 группа (12-15 день)	31,8	36,5	6,4	68,2
5 группа (16-19 день)	35,6	39,4	5,6	64,4
Группоспецифические полисахариды А				
Интактный контроль	27,7	26,8	1,2	72,3
1 группа (1-4 день)	39,8	38,8	1,7	60,2
2 группа (5-8 день)	26,1	24,3	2,4	73,9
3 группа (8-11 день)	19,3	17,7	2,1	80,7
4 группа (12-15 день)	18,7	18,7	1,0	81,3
5 группа (16-19 день)	20,8	19,2	2,2	79,2
Группоспецифические полисахариды Б				
Интактный контроль	22,6	21,5	1,4	77,4
1 группа (1-4 день)	23,8	21,4	3,0	76,2
2 группа (5-8 день)	27,6	17,2	12,5	72,4
3 группа (8-11 день)	30,9	27,7	4,4	69,2
4 группа (12-15 день)	36,3	32,5	5,5	63,8
5 группа (16-19 день)	38,5	32,7	8,6	61,5

при введении ПБ составил $0,30 \pm 0,267$ и $0,30 \pm 0,189$, тогда как в группе интактных крыс он регистрировался на уровне $0,10 \pm 0,100$. Однако эти значения не превышали таковые во всех

группах эксперимента контрольной серии животных при введении им 0,9 % раствора натрия хлорида. При введении ПА количество резорбций ($0,09 \pm 0,091$) не отличалось от показателя в

серии интактных крыс.

Введение ПБ самкам в различные периоды беременности практически не вызывало изменения количества эмбрионов, тогда как в ответ на введение ПА в период 1-4 дня беременности наблюдалось достоверное уменьшение данного показателя по сравнению с контрольной серией интактных животных ($5,36 \pm 0,576$ и $7,36 \pm 0,527$, соответственно, $p < 0,05$). Уменьшение количества эмбрионов сопровождалась увеличением роста и веса плода.

При исследовании влияния ПА и ПБ на вес плаценты, являющийся чрезвычайно важным показателем эмбриогенеза, интегрально отражающим процесс внутриутробных взаимоотношений между организмами матери и плода, было установлено, что исследуемые субстанции не вызывали значительных изменений этого параметра, а небольшие колебания значений по группам эксперимента были статистически недостоверными и находились в пределах физиологической нормы для данного вида животных.

Особый интерес представляют данные производных показателей эмбриогенеза, позволяющие охарактеризовать эмбриотоксические свойства исследуемых субстанций, представленные в таблице 2.

Общая эмбриональная смертность при введении ПБ была сравнима с аналогичным показателем у интактных животных. При этом отмечалась тенденция к возрастанию этого показателя с увеличением срока беременности у крыс этой опытной серии. В серии животных, получавших ПА лишь в 1-4 день беременности, показатель общей эмбриональной токсичности был выше, чем в интактном контроле (39,8 % и 27,7 %, соответственно). У животных, которым вводили 0,9 % натрия хлорид, значения показателя «общая эмбриональная смертность» не только были выше показателя интактного контроля, но и по некоторым периодам беремен-

ности превышали соответствующие показатели в сериях животных, получавших исследуемые субстанции группоспецифических полисахаридов. Аналогичная картина прослеживалась и для показателей смертности до и после имплантации.

Показатель выживаемости у крыс, которым внутримышечно вводили ПБ на 1-4 сутки беременности, был сопоставим с интактным контролем (77,4 %) и являлся самым высоким в этой опытной серии – 76,2 %. В опытной серии животных, получавших ПА, лишь при введении исследуемой субстанции крысам на 1-4 день беременности регистрировали снижение данного показателя по сравнению с интактным контролем: 60,2 % и 72,3 %, соответственно. В остальных группах животных, получавших ПА в другие сроки беременности, показатель выживаемости был сопоставим либо превышал аналогичный показатель у интактных крыс. Самый низкий показатель выживаемости во всех сериях экспериментов составил 51,5 % в группе животных, получавших 0,9 % натрия хлорида в 1-4 день беременности (в интактном контроле в аналогичный период – 71,43 %).

Обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение количества эмбрионов в 1 группе экспериментальных животных (введение препарата на 1-4 дни беременности) и, как следствие, увеличение роста и веса плодов. Остальные показатели, характеризующие эмбриотоксичность, находились в пределах физиологической нормы и не отличались от таковых в контрольных группах. Сравнительный анализ расчетных показателей эмбриотоксичности опытной и контрольных групп не выявил существенных отличий по группам эксперимента, кроме животных, которым вводили ПА и 0,9 % натрия хлорид в 1-4 дни беременности. Увеличение общей эмбриональной смертности в этих группах, а также отмеченное выше уменьшение количества эмбрионов, по-видимому, связаны

с особой чувствительностью экспериментальных животных на любые манипуляции, включая введение препаратов, в этот период беременности.

Проведенный обобщенный анализ основных показателей эмбриогенеза и эмбриотоксичности по всем периодам беременности в опытных сериях животных, получавших ПА и ПБ, позволяет сделать заключение о том, что выявляемые незначительные отклонения отдельных параметров не выходят за рамки соответствующих сдвигов, вызываемых разрешенным к клиническому применению и широко используемым препаратом – 0,9 % раствором натрия хлорида.

Выводы

Полученные результаты позволяют констатировать следующее.

1. Субстанции группспецифических ПА и ПБ в дозе, превышающей суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б в 5 раз, не вызывают в различные периоды беременности у крыс отклонений в развитии плода и расположении внутренних органов эмбрионов.
2. Группспецифические полисахариды в дозе, 5-кратно превышающей суточную терапевтическую для Фр А и Фр Б, по сравнению с контролем (0,9 % натрия хлорид) не изменяют основных показателей эмбриогенеза и эмбриотоксичности по всем периодам беременности у крыс.

Таким образом, проведенное исследование специфических токсикологических свойств группспецифических ПА и ПБ, являющихся субстанциями новых иммуномодулирующих лекарственных средств Фруглюмин А и Фруглюмин Б, указывает на то, что данные иммуномодулирующие препараты тератогенными и эмбриотоксическими свойствами не обладают.

Литература

1. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP).

2000, М., 80 с.

2. Daniel S., Koren G., Lunenfeld E., Levy A. 2015. Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 212(3), pp. 307.e1-307.e6.
3. Li L., Zhang X., Wang L. et al. 2014. A toxicology study to evaluate the embryotoxicity of metformin compared with the hypoglycemic drugs, the anticancer drug, the anti-epileptic drug, the antibiotic, and the cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor. *J. Diabetes.* Vol. 10, pp. 1-11.
4. Tauqeer S., Khan R.A., Siddiqui A.A. 2012. Evaluation of teratogenic effects of risperidone following simultaneous administration with antihypertensive and antiemetic drugs. *Pak. J. Pharm. Sci.* Vol. 25(1), pp. 261-266.
5. Vajda F.J., Graham J., Roten A. et al. 2012. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience. *J. Clin. Neurosci.* Vol. 19(1), pp. 57-59.
6. Wahid S., Khan R.A., Feroz Z. 2014. Reduction in mortality and teratogenicity following simultaneous administration of folic acid and vitamin E with antiepileptic, antihypertensive and anti-allergic drugs. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* Vol. 6(3), pp. 185-91.
7. Кривенко С.И., Гапанович В.Н. 2012. Иммуномодулирующие лекарственные средства и реагенты на основе группспецифических полисахаридов. *АрсМедика.* № 13 (68), с. 89-93.
8. Кривенко С.И., Мельнова Н.И., Гапанович В.Н., Бычко Г.Н. 2012. Токсикологические свойства группспецифических полисахаридов – субстанций иммуномодулирующих препаратов «Фруглюмин А» и «Фруглюмин Б». *Медицинский журнал.* № 3, с. 73-78.
9. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияния их на репродуктивную функцию. 1987. М., 26 с.

References

1. Terms of preclinical safety evaluation of pharmacological agents (GLP). 2000, Moscow, 80 (in Russian).
2. Daniel S., Koren G., Lunenfeld E., Levy A. 2015. Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 212(3), pp. 307.e1-307.e6.

3. Li L., Zhang X., Wang L. et al. 2014. A toxicology study to evaluate the embryotoxicity of metformin compared with the hypoglycemic drugs, the anticancer drug, the anti-epileptic drug, the antibiotic, and the cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitor. *J. Diabetes*. Vol. 10, pp. 1-11.
4. Tauqeer S., Khan R.A., Siddiqui A.A. 2012. Evaluation of teratogenic effects of risperidone following simultaneous administration with antihypertensive and antiemetic drugs. *Pak. J. Pharm. Sci.* Vol. 25(1), pp. 261-266.
5. Vajda F.J., Graham J., Roten A. et al. 2012. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience. *J. Clin. Neurosci.* Vol. 19(1), pp. 57-59.
6. Wahid S., Khan R.A., Feroz Z. 2014. Reduction in mortality and teratogenicity following simultaneous administration of folic acid and vitamin E with antiepileptic, antihypertensive and anti-allergic drugs. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* Vol. 6(3), pp. 185-91.
7. Krivenko S.I., Gapanovich V.N. 2012. Immunomodulatory drugs and reagents based group-specific polysaccharides. *ArsMedika*. Vol. 13 (68), pp. 89-93 (in Russian).
8. Krivenko S.I., Melnova N.I., Gapanovich V.N., Bychko G.N. 2012. Toxicological properties of group-specific polysaccharides – substances of immunomodulatory drugs “Fruglyumin A” and “Fruglyumin B”. *Medical Journal*. N. 3, p. 73-78 (in Russian).
9. Guidelines for the Study of embryotoxic effect of pharmacological substances and their impact on reproductive function. 1987. M., 26 (in Russian).

Резюме

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРАТОГЕННИХ І ЕМБРІОТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ФРУГЛЮМІН А І ФРУГЛЮМІН Б

Кривенко С.І., Мельнова Н.І., Гапановіч В.Н.

Представлені результати дослідження тератогенних і ембріотоксичних властивостей групспецифічних полісахаридів А і групспецифічних полісахаридів Б, що є субстанціями імуномодулюючих лікарських засобів Фруглюмін А і Фруглюмін Б. Встановлено, що гру-

поспецифічні полісахариди в дозі, що перевищує добову терапевтичну для Фруглюміна А і Фруглюміна Б в 5 разів, в різні періоди вагітності у щурів не викликають відхилень у розвитку плоду і розташуванні внутрішніх органів ембріонів, а також не змінюють основних показників ембріогенезу та ембріотоксичності, що свідчить про відсутність у даних імуномодулюючих препаратів тератогенних і ембріотоксичних властивостей.

Ключові слова: *тератогенність, ембріотоксичність, групспецифічні полісахариди, імуномодулюючі лікарські засоби*

Summary

STUDIES OF THE TERATOGENIC AND EMBRYOTOXIC PROPERTIES SUBSTANCES OF IMMUNOMODULATORY DRUGS FRUGLYUMIN A AND FRUGLYUMIN B

Krivenko S.I., Melnova N.I., Gapanovich V.N.

The results of the study to be teratogenic and embryotoxic properties of the group-specific in AB0 system polysaccharides is the substance of new immunomodulatory drugs Fruglyumin A and Fruglyumin B. It is found that the group-specific polysaccharide in a dose exceeding the daily therapeutic for Fruglyumin A and Fruglyumin B by 5 times, at different stages of pregnancy in rats did not cause fetal abnormality and the location of the internal organs of embryos and do not do not change the basic indicators of embryogenesis and embryotoxicity, which indicates the absence of teratogenic and embryotoxic properties from these immunomodulatory drugs.

Keywords: *teratogenicity, embryotoxicity, group-specific polysaccharides, immunomodulatory drugs.*

Впервые поступила в редакцию 17.05.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.33+342.092

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ КРЫС ПРИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА КВЕРЦЕТИН-СОДЕРЖАЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Гоженко А.И.¹, Шухтина И.Н.¹, Петренко А.А.²

¹Украинский НИИ медицины транспорта МЗУ, г. Одесса

²Комунальное учреждение «Одесская областная клиническая больница»; flavan@mail.ru

У крыс, которые получали антихеликобактерную терапию (АХБТ) в течение 8 дней, в желудке развивался дисбактериоз и гастрит, которые можно было предотвратить кверцетинсодержащими препаратами «Квертулин» и «Квертулидон».

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия, желудок, дисбиоз, воспаление, кверцетин.

Введение

В комплекс средств, используемых для антихеликобактерной терапии (АХБТ), входят антибиотики и ингибиторы протонной помпы [1].

Побочным действием этих веществ является возможное развитие дисбиоза, поскольку антибиотики часто используются для моделирования кишечного дисбиоза [2, 3]. Поскольку при дисбиозе мы имеем не только изменение видового состава микробов (резкое снижение числа пробиотических видов), но и вполне ощутимую интоксикацию (главным образом за счет липополисахарида) [4], профилактика этого патологического состояния предусматривает использование антидисбиотических препаратов, направленное на восстановление численности пробиотических видов и снижение степени микробной интоксикации [5].

Целью настоящего исследования стало определение вероятного продисбиотического действия АХБТ и возможных дисбиотических нарушений в слизистой желудка, а также изучение возможности их профилактики с помощью кверцетинсодержащих антидисбиотических препаратов. Мы остановили свое внимание на двух комплексных препаратах – квертулине (кверцетин + инулин + цитрат кальция) и квертулидоне

(квертулин + имудон). Первый из них содержит биофлаваноид квертулин и пребиотик инулин, а второй дополнительно содержит иммуностимулятор имудон.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на 40 белых крысах линии Вистар (самки 10 месяцев, средняя живая масса 300 г), распределенных в 4 равные группы: 1-ая – контроль, 2-ая, 3-я и 4-ая группы получали ежедневно per os в течение 8 дней АХБТ (смесь омепразола, амоксила и кларитромицина) в дозе омепразол 1,33 мг/кг, амоксил 50 мг/кг и кларитромицин 7,5 мг/кг. 3-я группа дополнительно получала оральные аппликации геля «Квертулин» в дозе 0,5 мл на крысу в течение 18 дней, начиная с первого дня опыта, а 4-ая группа получала оральные аппликации геля «Квертулидон» в такой же дозировке. Гель «Квертулин» производства НПА «Одесская биотехнология», ТУ 20.4-13903778-032:2012. Гель «Квертулидон» производства ООО «Биохимтех», ТУ У 20.4-13903778-032:2012.

Эвтаназию животных осуществляли на 12-й день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. В крови определяли содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [6], в гомоге-

нате слизистой желудка – активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [7], лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [7], уровень маркеров воспаления [8]: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы. Кроме того, определяли активность антиоксидантного фермента каталазы [8] и по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [8].

Определяли также активность пепсина по расщеплению гемоглобина при pH 1,5 и изменению содержания тирозинсодержащих продуктов [9].

Степень дисбиоза по Левицкому [10] в слизистой желудка рассчитывали по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима.

В каждой группе результатов опы-

тов рассчитывали среднюю величину и ошибку средней величины. Различия между группами рассчитывали по t-критерию Стьюдента и считали достоверными значения p менее 0,05 [11].

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты определения содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в крови крыс, получавших АХБТ и оральный гель с квертулином. Из этих данных видно, что АХБТ вызывает значительные изменения в лейкоцитарной формуле: в 2 раза увеличивается доля нейтрофилов и в 1,5 раза увеличивается доля лимфоцитов, что увеличивает лимфоцитарный индекс (соотношение лимфоциты/нейтрофилы) в 3 раза. Наблюдается снижение доли моноцитов (на 30 %).

Оральные аппликации геля «Квертулин» достоверно увеличивают содержание лейкоцитов, в 1,5 раза увеличивает долю нейтрофилов и в 2 раза снижают лимфоцитарный индекс. Еще больше снижается доля моноцитов (по сравнению с нормой более чем в 2 раза) и достоверно снижается доля эозинофилов.

В отличие от квертулина, квертулидон не повышает существенно содержание лейкоцитов, несколько снижает долю нейтрофилов и повышает лимфоцитарный индекс, достоверно повышает долю моноцитов и проявляет явную тенденцию к нормализации доли эозинофилов.

Таблица 1

Влияние кверцетин-содержащих гелей на содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, все $n = 10$)

Группы	Лейкоциты, г/л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Л/Н	Моноциты, %	Эозинофилы, %
Контроль	13,3 ± 0,3	42,4 ± 1,0	45,2 ± 1,6	1,07 ± 0,05	8,8 ± 0,5	3,2 ± 0,3
АХБТ	14,0 ± 0,3 $p > 0,05$	21,0 ± 0,9 $p < 0,001$	66,0 ± 2,8 $p < 0,01$	3,14 ± 0,09 $p < 0,01$	6,2 ± 0,9 $p < 0,05$	2,6 ± 0,6 $p > 0,3$
АХБТ+ Кверцетин	17,3 ± 0,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	36,4 ± 2,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	57,4 ± 5,7 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,57 ± 0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	4,2 ± 0,6 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	2,0 ± 0,5 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$
АХБТ+ Квертулидон	14,9 ± 0,8 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	31,2 ± 2,0 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	58,6 ± 1,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$	1,88 ± 0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	7,4 ± 1,0 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,05$	2,8 ± 0,3 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,05$

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p_1 – в сравнении с гр. 2; p_2 – в сравнении с гр. 3.

Таблица 2

Влияние кверцетин-содержащих гелей на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза по Левицкому в слизистой желудка крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, все $n = 10$)

Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза
Контроль	0,10 ± 0,01	39 ± 7	1,00 ± 0,15
АХБТ	0,25 ± 0,02 $p < 0,001$	19 ± 2 $p < 0,01$	5,10 ± 0,78 $p < 0,01$
АХБТ+ квертулин	0,13 ± 0,01 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$	22 ± 4 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	2,32 ± 0,33 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
АХБТ+ квертулидон	0,15 ± 0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,3$	30 ± 5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	1,35 ± 0,20 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примечания: см. табл. 1.

В таблице 2 показаны изменения в слизистой желудка активности уреазы и лизоцима, а также рассчитанная по этим показателям степень дисбиоза. Как видно, АХБТ достоверно (в 2,5 раза) увеличивает активность уреазы, что свидетельствует о росте микробной обсеменности.

Обращаем внимание на то обстоятельство, что продуцентом уреазы является не только *H. pylori*, но и иные грамм-отрицательные и условно-патогенные микробы. Поэтому судить о наличии *H. pylori* по уровню уреазы не совсем корректно.

Аппликации обоих гелей достоверно снижают активность уреазы в слизистой желудка, причем существенной разницы между двумя препаратами нет.

В отличие от уреазы, активность лизоцима в слизистой желудка крыс, получавших АХБТ, снижается в 2 раза, что свидетельствует о существенном снижении неспецифического иммунитета. Аппликации геля «Квертулин» не оказывают существенного влияния на активность лизоцима, тогда как аппликации «Квертулидона» достоверно (вплоть до нормы) увеличивают активность лизоцима, что свидетельствует об иммуностимулирующем действии этого препарата (по-видимому, за счет имудона).

Рассчитанная по относительным активностям уреазы и лизоцима степень дисбиоза по Левицкому у крыс, получавших АХБТ, возрастает более чем в 5 раз. Аппликации геля «Квертулин» снижают ее более чем в 2 раза, однако не возвращают к норме, тогда как аппликации геля «Квертлидон» снижают степень дисбиоза в 3,8 раза, практически возвращая ее к норме. Это свидетельствует о более сильном антидисбиотическом действии геля «Квертулидон».

В таблице 3 представлены результаты определения в слизистой желудка уровня маркеров воспаления: МДА

и эластазы. Видно, что оба показателя возрастают (правда, достоверно лишь активность эластазы). Повышение уровня маркеров воспаления свидетельствует о развитии воспаления в слизистой желудка (гастрит?) под влиянием АХБТ. Аппликации гелей снижают оба показателя воспаления (правда, достоверно лишь эластазу), и существенных различий в действии двух гелей не обнаружено.

В таблице 4 показано изменение в слизистой желудка активности каталазы и индекса АПИ. Видно, что АХБТ достоверно снижает и активность каталазы и индекс АПИ, что свидетельствует о нарушении баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу вторых.

Аппликации гелей повышают оба показателя (однако, достоверно, лишь квертулин), при этом оба показателя после воздействия препаратов достоверно не отличаются от нормы. Важно отметить, что и действие обоих препаратов существенно не отличается друг от друга.

В таблице 5 представлены результаты определения в слизистой желудка активности пепсина. Из этих данных видно, что АХБТ существенно (в 1,7 раза) увеличивает активность пепсина. Оба геля снижают активность пепсина, однако не возвращают ее к норме. И опять, оба препарата мало отличаются друг от друга по своей способности снижать активность пепсина.

Таким образом, проведенные исследования показали, что АХБТ существенно изменяет направленность иммунитета, увеличивая лейкоцитарный (специфический) и снижая нейтрофильный (неспецифический). Следствием этого являются развитие дисбиоза, на фоне которого происходят воспалительно-дистрофические процессы (развитие гастрита?) и снижается уровень защитных систем (неспецифического иммунитета и антиоксидантной системы).

Оральные аппликации гелей, содержащих антидисбиотические средства (кверцетин, инулин), существенно улучшают состояние слизистой желудка (уменьшают степень дисбиоза, уровень маркеров воспаления и увеличивают уровень защитных систем — неспецифического иммунитета и антиоксидантной системы). Отличие препаратов состоит в том, что квертулидон (за счет имудона) в большей степени стимулирует неспецифический иммунитет и показывает более высокую антидисбиотическую активность.

Что касается обнаруженного нами существенно увеличения в слизистой желудка активности пепсина, то это можно рассматривать не столько как положительный, сколько негативный фактор, свидетельствующий об усилении протеолитического и, следовательно, ulcerогенного действия.

На основании полученных нами данных необходимо считать целесообразным применение антидисбиотической профилактики при проведении АХБТ.

Выводы

1. АХБТ вызывает снижение уровня неспецифического иммунитета и антиоксидантной защиты, что приво-

дит к развитию в слизистой желудка дисбиоза.

2. На этом дисбиотическом фоне развивается воспаление в слизистой желудка.
3. Оральные аппликации антидисбиотических гелей, содержащих кверцетин («Квертулин» и «Квертулидон»), усиливают неспецифический иммунитет, повышают уровень антиоксидантной защиты и тем самым снижают степень дисбиоза и воспаления.
4. «Квертулидон», отличающийся от «Квертулина» тем, что содержит

Таблица 3

Влияние кверцетин-содержащих гелей на уровень биохимических маркеров воспаления в слизистой желудка крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, все $n = 10$)

№ п/п	Группы	МДА, ммоль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Контроль	$9,5 \pm 0,5$	$0,067 \pm 0,003$
2	АХБТ	$11,6 \pm 1,2$ $p > 0,05$	$0,094 \pm 0,03$ $p < 0,01$
3	АХБТ+квертулин	$10,4 \pm 0,8$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$	$0,078 \pm 0,007$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	АХБТ+квертулидон	$10,4 \pm 0,8$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$ $p_2 = 1,0$	$0,080 \pm 0,05$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$

Примечания: см. табл. 1.

Таблица 4

Влияние кверцетин-содержащих гелей на активность каталазы и индекс АПИ в слизистой желудка крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, все $n = 10$)

№ п/п	Группа	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1	Контроль	$3,45 \pm 0,11$	$3,63 \pm 0,28$
2	АХБТ	$2,90 \pm 0,08$ $p < 0,01$	$2,50 \pm 0,20$ $p < 0,05$
3	АХБТ+квертулин	$3,52 \pm 0,09$ $p > 0,4$ $p_1 < 0,05$	$3,39 \pm 0,31$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
4	АХБТ+квертулидон	$3,17 \pm 0,20$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$3,05 \pm 0,27$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,3$

Примечания: см. табл. 1.

Таблица 5

Влияние кверцетин-содержащих гелей на активность пепсина в слизистой желудка крыс, получавших АХБТ ($M \pm m$, все $n = 10$)

№ п/п	Группа	Пепсин, мк-кат/кг
1	Контроль	$25,7 \pm 1,7$
2	АХБТ	$43,7 \pm 2,1$ $p < 0,001$
3	АХБТ+квертулин	$35,2 \pm 3,7$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	АХБТ+квертулидон	$37,2 \pm 3,6$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,5$

Примечания: см. табл. 1.

дополнительно имудон, усиливает в большей степени иммунитет и оказывает более сильное антидисбиотическое действие.

5. АХБТ повышает в слизистой желудка активность пепсина, которая снижается под влиянием кверцетин-содержащих оральных гелей.

Литература

1. Няньковський С. Порівняльна ефективність основних схем антихелікобактерної терапії у дітей / С. Няньковський, О. Івахненко // Ліки України. – 2004. – № 1. – С. 75-78.
2. Новик Г. И. Продукция гидролаз и антибиотикорезистентность молочнокислых и бифидобактерий / Г. И. Новик, Н. И. Астапович, Н. Е. Рябая // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – т. 43, № 2. – С. 184-192.
3. Экспериментальные методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 22-23.
4. Яковлев М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – т. 123, № 1. – С. 31-40.
5. Проблема иммунодефицита и роль антидисбиотических препаратов в профилактике его осложнений / А. П. Левицкий, Т. В. Томилина, О. А. Макаренко [и др.]. // В кн. «Бюллетень XIII чтений им. В. В. Подвысоцкого» (19-20 июля 2014 г.). – Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2014. – 320 с.
6. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова. – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.
7. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.
8. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса,

2010. – 16 с.

9. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: автореф. дис. ... д. б. н. / А. П. Левицкий. – Одесса, 1974. – 53 с.
10. Биохимические методы определения степени дисбиоза в слизистых оболочках пищеварительного тракта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // Укр. біохім. журн. – 2010. – т. 82, № 4 (додаток 2). – С. 117.

References

1. Njan'kovs'kyj S., Ivahnenko O. Comparative effectiveness of basic schemes of helicobacter therapy in children. Liky Ukrai'ny. 2004; 1: 75-78.
2. Novik G. I., Astapovich N. I., Ryabaya N. E. The production of hydrolases and antibiotic resistance of lactobacilli and bifidobacilli. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. 2007; 43 (2): 184-192.
3. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [et al.]. The experimental methods of restoration and estimation of the degree of dysbiosis in oral tissues. Visnyk stomatologii. 2010; 2: 22-23.
4. Yakovlev M. Yu. «Endotoxin aggression» as beginning of illness or universal factor in the pathogenesis of human and animal diseases. Uspekhi sovrem. biokhimii. 2003; 123(1): 31-40.
5. Levitsky A. P., Tomilina T. V., Makarenko O. A. [et al.]. The problem of immunodeficiency and the role of antidysbiotic drugs in prevention of its complications. V kn. «Byulleten' XIII chteniy im. V. V. Podvysotskogo» (19-20 iyulya 2014 g.). Odessa: UkrNII meditsiny transporta, 2014: 320.
6. Bazarnova M. A. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Ch. 1. Kiyev, Vyshcha shkola, 1981: 55.
7. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.
8. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko

О. А. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

9. Levitsky A. P. Pishchevaritel'nye fermenty slyunnykh zhelez: avtoref. dis. ... d. b. n. [Digestive enzymes of the salivary glands: thesis abstract... Dr. Biol. Sci.]. Odessa, 1974: 53.
10. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Biochemical methods for determination of the degree of dysbiosis in the mucous membranes of the digestive tract. Ukr. biokhim. zhurn. 2010; 82(4): 117.

Резюме

ДИСБІОТИЧНІ УСКЛАДНЕННЯ В ШЛУНКУ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНУ ТЕРАПІЮ ТА ЇХ ПРОФІЛАКТИКА КВЕРЦЕТИН-ВМІСНИМИ ПРЕПРАТАМИ

Гоженко А.І., Шухтіна І.М.,
Петренко О.А.

У щурів, які отримували антихелікобактерну терапію (АХБТ) протягом 8 днів, в шлунку розвивався дисбіоз і гастрит, які можливо попередити кверцетин-вмісними препаратами «Квертулін» або «Квертулідон».

Ключові слова: антихелікобактерна терапія, шлунок, дисбіоз, запалення, кверцетин.

Summary

DYSBIOTIC COMPLICATIONS IN THE STOMACH OF RATS AFTER ANTI-HELICOBACTER PYLORI THERAPY AND THEIR PREVENTION USING QUERCETIN-CONTAINING DRUGS

Gozhenko A.I., Shukhtina I.N.,
Petrenko A.A.

Aim: To establish a pro-dysbiotic effect of anti-helicobacter pylori therapy (AHBT) on the stomach and identify preventive effectiveness of quercetin-containing drugs.

Materials and methods: The rats have received AHBT (omeprazole 1.3 mg/kg, amoxil 50 mg/kg and clarithromycin 7.5 mg/kg) daily for 8 day; and oral applications of quercetin-containing gels “Quertulin” (quercetin + inulin + calcium citrate) or “Qertulidon” (qertulin + imudon) for 11 days. After euthanasia of animals on day 12 there were determined leukocytes levels and leukocyte formula in the blood, and the activity of urease, lysozyme, catalase, pepsin and content of malondialdehyde (MDA) in the homogenate of the gastric mucosa. Prooxidant-antioxidant index (PAI) was calculated as the ratio of the catalase activity and MDA content, the degree of dysbiosis by Levitsky was calculated as the ratio of the relative activities of urease and lysozyme.

Results: AHBT reduces neutrophils and increases the portion of lymphocytes by 1.5 times in the blood. AHBT also increases urease activity by 2.5 times and reduces the lysozyme activity by 2-fold, which gives the 5-fold increase in the degree dysbiosis in the gastric mucosa. This increases the elastase level (a marker of inflammation) and reduces PAI. Quercetin-containing drugs, especially Qertulidon, show a protective effect.

Conclusion: AHBT causes the development of dysbiosis and gastritis, which can be prevented by oral applications with quercetin-containing gels.

Keywords: anti-helicobacter pylori therapy (AHBT), stomach, dysbiosis, inflammation, quercetin.

Впервые поступила в редакцию 30.03.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.33+342.092

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «КВЕРТУЛИДОН» НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА КРЫС ПРИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

*Левицкий А.П.¹, Макаренко О.А.¹, Селиванская И.А.¹, Иванов В.С.¹,
Николаева А.В.¹, Томилина Т.В.²*

¹ГУ «Институт стоматологии НАМН», г. Одесса; e-mail: flavan@mail.ru

²Харьковский национальный медицинский университет

Антихеликобактерная терапия (АХБТ), которая включала омепразол, амоксил и кларитромицин, вызывает развитие в ротовой полости дисбиоза и воспаления, увеличение атрофии альвеолярного отростка и числа кариозных поражений. Аппликации орального геля «Квертулидон» (кверцетин + инулин + имудон + цитрат кальция) устраняет патологические явления в ротовой полости, возникающие при АХБТ.

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия, полость рта, дисбиоз, воспаление, антидисбиотические средства.

Введение

Под дисбиозом мы понимаем не только нарушение видового состава эндогенной микрофлоры (дисбактериоз), но и проявления микробной интоксикации (системная эндотоксинемия), когда налицо нарушения в функциональной деятельности организма [1-3].

Важнейшими причинами дисбиоза могут быть: 1) подавление роста пробиотической микрофлоры под влиянием антибиотиков; 2) снижение иммунитета (прежде всего, неспецифического); 3) алиментарные нарушения (дефицит пребиотиков и других макро- и микронутриентов, необходимых для роста пробиотической микрофлоры); 4) увеличение проницаемости тканевых барьеров за счёт повышения уровня ПОЛ и увеличения активности таких гидролаз как гиалуронидаза и протеиназы. В результате этого снижается содержание гиалуроновой кислоты и коллагеновых белков, что способствует более легкому проникновению из биотопов (кишечник, ротовая полость, влагалище и др.) не только микробных токсинов, но и самих микробов – так называемая микробная транслокация [4].

Вещества, снижающие степень дисбиоза, получили название антидис-

биотических и в настоящее время насчитывают несколько десятков препаратов, способных влиять на те или иные причины возникновения дисбиоза, компенсировать нарушения микробного баланса или оказывать антитоксическое действие при микробной интоксикации [5].

Одним из последних, разработанных в Институте стоматологии НАМН, антидисбиотических препаратов является квертулидон, в состав которого входит биофлавоноид кверцетин, пребиотик инулин, иммуностимулятор имудон и цитрат кальция [6]. Кверцетин обладает антиоксидантными, антигиалуронидазными и антипротеиназными свойствами, стабилизирует клеточные и сосудистые мембраны (ангиопротекторные свойства), оказывает гепатопротекторный и противовоспалительный эффект [7]. Пребиотик инулин (полифруктозид) является субстратом для роста многих пробиотических бактерий (бифидобактерий, лактобацилл, стрептококков и др.) [8], обеспечивая их энергией и строительным материалом. Иммуностимулятор «Имудон» представляет собой гидролизаты многих условно-патогенных микробов полости рта и обладает способностью усиливать им-

мунитет [9]. Цитрат кальция выполняет важную функцию не только как источник необходимого для бактерий макроэлемента, но и стабилизатора клеточных мембран и гисто-гематических барьеров.

Целью настоящего исследования стало определение лечебного действия орального мукозо-адгезивного геля «Квертулидон» на состояние тканей полости рта крыс, получавших антихеликобактерную терапию (АХБТ). При АХБТ используют ингибиторы протонной помпы и ряд антибиотических средств, в результате чего развивается дисбиоз [10].

Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на 30 белых крысах линии Вистар (самки, 10 месяцев, средняя масса 300 ± 11 г), разделенных на 3 равных группы: 1-ая – интактный контроль, 2-ая и 3-ья получали *per os* в течение 8 дней АХБТ следующего состава: омепразол 1,3 мг/кг, амоксил 50 мг/кг и кларитромицин 7,5 мг/кг. Именно такое соотношение омепразола и двух антибиотиков используется для АХБТ [11]. Крысы 3-ей группы получали в течение 11 дней аппликации на слизистую оболочку полости рта геля «Квертулидон» в дозе 0,5 мл на крысу один раз в день утром за 30 мин до еды.

Умерщвление животных проводили на 12-ый день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путём тотального кровопускания из сердца. В крови животных проводили определение содержания лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [12]. В гомогенатах слизистой

щеки и десны (20 мг/мл трис-НСI буфера, рН 7,5) определяли активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [13] и активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [14]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [15]. Кроме того, в гомогенатах слизистой полости рта определяли уровень биохимических маркеров воспаления [16]: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы, а также активность антиоксидантного фермента каталазы [16]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [16]. На выделенной нижней челюсти крыс подсчитывали степень атрофии альвеолярного отростка по Николаевой, а также число кариозных поражений и определяли глубину кариеса зубов [17].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями [18], рассчитывали среднюю величину *M*, ошибку средней величины $\pm m$. Достоверность различий между средними величинами определяли по *t*-критерию Стьюдента, принимая за достоверность значения $p < 0,05$.

Таблица 1

Влияние геля «Квертулидон» на содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу в крови крыс, получавших АХБТ

№ п/п	Группы, <i>n</i> = 10	Интактный контроль	АХБТ	АХБТ + квертулидон
1	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$13,3 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$14,9 \pm 0,8$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
2	Нейтрофилы, %	$42,4 \pm 1,0$	$21,0 \pm 0,9$ $p < 0,001$	$31,2 \pm 2,0$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
3	Лимфоциты, %	$45,2 \pm 1,6$	$66,0 \pm 2,8$ $p < 0,01$	$58,6 \pm 1,3$ $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
4	Моноциты, %	$8,8 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,9$ $p < 0,05$	$7,4 \pm 1,0$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
5	Эозинофилы, %	$3,2 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,6$ $p > 0,3$	$2,8 \pm 0,3$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$
6	Лимфоциты /нейтрофилы	$1,07 \pm 0,05$	$3,14 \pm 0,09$ $p < 0,01$	$1,88 \pm 0,07$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$

Примечание. *p* — в сравнении интактным контролем; p_1 - в сравнении с гр. АХБТ.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты определения в крови содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Как видно из этих данных, АХБТ вызывает лишь тенденцию к росту лейкоцитоза, тогда как аппликации геля «Квертулидон» достоверно увеличивают лейкоцитоз в сравнении с контролем. В то же время, доля лейкоцитов в крови крыс, получавших АХБТ, снижается в 2 раза, а квертулидон увеличивает её в 1,5 раза, однако она все равно остается ниже контрольных значений. Напротив, доля лимфоцитов в крови крыс, получавших АХБТ, возрастает в 1,5 раза, а после аппликаций геля достоверно снижается. При АХБТ достоверно снижается доля моноцитов, а аппликации геля проявляют тенденцию к росту этого показателя. Уровень эозинофилов мало изменяется. Зато лимфоцитарный индекс (отношение лимфоцитов к доли нейтрофилов) возрастает при АХБТ почти в 3 раза, а после аппликаций геля «Квертулидон» достоверно снижается, однако не возвращается к уровню интактного контроля.

В табл. 2 и 3 представлены результаты определе-

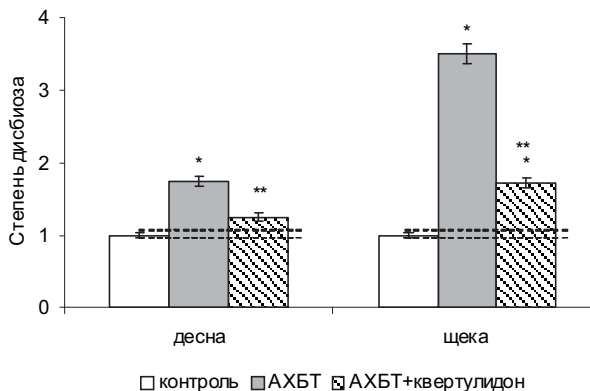


Рис. 1. Влияние Квертулидона на степень дисбиоза в СОПР крыс, получавших АХБТ (* – $p < 0,05$ в сравнении с гр. «контроль»; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. «АХБТ»)

Таблица 2
Влияние Квертулидона на активность уреазы и лизоцима в десне крыс, получавших АХБТ

№ п/п	Группы	Активность уреазы, мк-кат/кг	Активность лизоцима, ед/кг
1	Интактный контроль	0,32 ± 0,02	151 ± 11
2	АХБТ	0,38 ± 0,03 $p > 0,05$	103 ± 10 $p < 0,05$
3	АХБТ + квертулидон	0,33 ± 0,02 $p > 0,6$ $p_1 > 0,05$	124 ± 11 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Таблица 3
Влияние Квертулидона на активность уреазы и лизоцима в слизистой щеки крыс, получавших АХБТ

№ п/п	Группы	Активность уреазы, мк-кат/кг	Активность лизоцима, ед/кг
1	Интактный контроль	0,41 ± 0,04	300 ± 40
2	АХБТ	0,65 ± 0,04 $p < 0,01$	140 ± 40 $p < 0,05$
3	АХБТ + квертулидон	0,56 ± 0,03 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	240 ± 50 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$

Таблица 4

Влияние Квертулидона на уровень маркеров воспаления в десне крыс, получавших АХБТ

№ п/п	Группы	Содержание МДА, ммоль/кг	Активность эластазы, мкат/кг
1	Интактный контроль	13,2 ± 1,2	20 ± 1
2	АХБТ	19,1 ± 1,5 $p < 0,05$	33 ± 2 $p < 0,01$
3	АХБТ + квертулидон	14,1 ± 1,5 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	23 ± 2 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Таблица 5

Влияние Квертулидона на уровень маркеров воспаления в слизистой щеки крыс, получавших АХБТ

№ п/п	Группы	Содержание МДА, ммоль/кг	Активность эластазы, мкат/кг
1	Интактный контроль	15,4 ± 1,5	20 ± 2
2	АХБТ	23,8 ± 2,8 $p < 0,05$	28 ± 3 $p < 0,05$
3	АХБТ + квертулидон	18,9 ± 2,5 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	21 ± 2 $p > 0,7$ $p_1 < 0,05$

Таблица 6

Влияние Квертулидона на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс, получавших АХБТ

№ п/п	Группы	Активность каталазы, мкат/кг	АПИ
1	Интактный контроль	6,00 ± 0,66	4,55 ± 0,35
2	АХБТ	4,71 ± 0,42 <i>p</i> > 0,05	2,46 ± 0,26 <i>p</i> < 0,01
3	АХБТ + квертулидон	5,62 ± 0,48 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ > 0,1	3,99 ± 0,41 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ < 0,05

Таблица 7

Влияние Квертулидона на активность каталазы и индекс АПИ в слизистой щеки крыс, получавших АХБТ

№ п/п	Группы	Активность каталазы, мкат/кг	АПИ
1	Интактный контроль	6,27 ± 0,52	4,01 ± 0,32
2	АХБТ	5,66 ± 0,36 <i>p</i> > 0,3	2,38 ± 0,28 <i>p</i> < 0,01
3	АХБТ + квертулидон	5,71 ± 0,31 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ > 0,8	3,02 ± 0,31 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,05

В таблицах 4 и 5 представлены результаты определения уровня маркеров воспаления. Видно, что АХБТ достоверно увеличивает уровень маркеров воспаления и в слизистой щеки и в десне. Аппликации Квертулидона достоверно снижают уровень маркеров, что свидетельствует о противовоспалительном действии препарата.

ния в слизистой полости рта активности уреазы и лизоцима. Из этих данных видно, что при АХБТ возрастает активность уреазы и снижается активность лизоцима. Аппликации геля «Квертулидон» проявляют тенденцию к нормализации этих показателей (хотя *p* > 0,05).

Расчитанная по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима степень дисбиоза представлена на рис. 1, из которого следует, что аппликации геля «Квертулидон» достоверно снижают в СОПР степень дисбиоза, т.е. препарат обладает антидисбиотическим действием.

В таблицах 6 и 7 представлены результаты определения активности каталазы и индекса АПИ. Активность каталазы в СОПР проявляет лишь тенденцию к снижению, а квертулидон – тенденцию к повышению. Зато индекс АПИ достоверно снижается при АХБТ, а применение Квертулидона его повышает (правда, в слизистой щеки *p* > 0,05).

На рис. 2 показано, что оральные аппликации геля «Квертулидон» достоверно снижают и степень атрофии альвеолярного отростка (пародонтопротекторное действие) и достоверно уменьшают число кариозных поражений (кариеспрофилактическое действие).

Таким образом, проведенные исследования показали, что АХБТ вызывает развитие дисбиоза в ротовой полости, возможно, как результат угнетения защитных систем (снижение индекса АПИ и активности лизоцима). Развитие орального дисбиоза приводит к стоматогенной эндотоксинемии [19], при этом воспалительно-дистрофические процессы развиваются и в тканях полости рта.

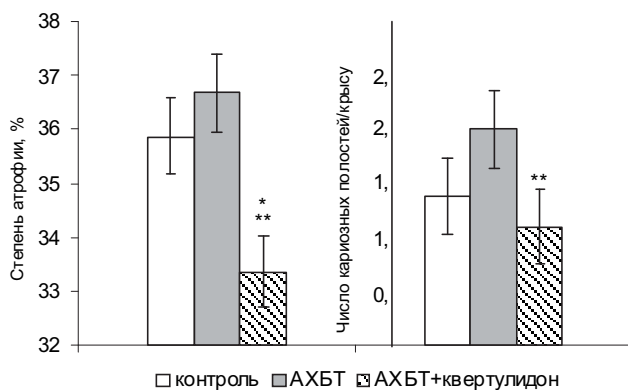


Рис. 2. Влияние Квертулидона на степень атрофии альвеолярного отростка и число кариозных поражений крыс, получавших АХБТ (* – *p* < 0,05 в сравнении с гр. «контроль»; ** – *p* < 0,05 в сравнении с гр. «АХБТ»)

Комплексный антидисбиотический препарат «Квертулидон» существенно снижает степень дисбиоза за счёт повышения индекса АПИ и уровня неспецифического иммунитета. Следствием этого является существенное ослабление воспалительно-дистрофических процессов, о чём свидетельствует снижение уровня биохимических маркеров воспаления, степени атрофии пародонта и снижение уровня кариозного процесса.

Литература

1. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике / Д. С. Янковский, В. П. Ширококов, Р. А. Моисеенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 143-151.
2. Новые подходы к изучению условно-патогенных бактерий микрофлоры ротовой полости человека / Г. В. Тец, Д. С. Викина, М. Ф. Вечерковская [и др.] // Стоматология. – 2013. – т. 92, № 1. – С. 14-16.
3. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function / S. Bengmark // Pharmacol Res. – 2013. – v. 69, № 1. – P. 87-113.
4. Левицкий А. П. Актуальные проблемы дисбиоза полости рта / А. П. Левицкий // Дентальные технологии. – 2012. – № 1-2 (48-49). – С. 6-9.
5. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4. – С. 80-88.
6. Томилина Т. В. Кверцетин повышает неспецифический иммунитет и снижает дисбиоз и воспаление в пародонте крыс, получавших антихеликобактерную терапию / Т. В. Томилина // Вісник стоматології. – 2015. – № 1. – С. 3-6.
7. Смірнов О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2011. – вип. 56. – С. 3-11.
8. Inulin and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence / G. Flamm, W. Glinsmann, D. Kritchevsky [et al.] // Cret. Rev. Food Sci. and Nutr. – 2001. – v. 41, № 5. – P. 353-362.
9. Сидельникова Л. Ф. Клиническая эффективность «Имудона» в комплексном лечении генерализованного пародонтита у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Л. Ф. Сидельникова, Б. А. Ревенок, И. Г. Дикова // Стоматолог. – 2004. – № 4. – С. 58-60.
10. Гриценко І. І. Антихелікобактерна терапія гастроуденальної патології: успіхи, недоліки, шляхи підвищення ефективності / І. І. Гриценко, Н. Б. Щербиніна // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 50-52.
11. Цодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.
12. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2-х ч. / М. А. Базарнова. – К.: Вища школа, 1982. Ч. 2. – С. 18.
13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и хронической инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.
14. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
15. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О. В., Селіванська І.О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
16. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] - Одесса, 2010. - 16 с.
17. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота: методичні рекомендації / Т. П. Терешина, К. М. Косенко, А. П. Левицький [та ін.] – К.: ДФЦ, 2003. – 42 с.
18. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.
19. Тец В. В. Роль микрофлоры полости рта

в развитии заболеваний человека / В. В. Тец // *Стоматология*. – 2008. – т. 87, № 3. – С. 76-80.

References

1. Yankovskiy D. S., Shyrobokov V. P., Moiseenko R. A. [et al.]. Dysbiosis and modern approaches to its prevention. *Sovremennaya pediatriya*. 2010; 3: 143-151.
2. Tets V.V., Vikina D. S., Vecherkovskaya M. F. New approaches to the study of opportunistic bacteria of the human oral cavity microflora. *Stomatologiya*. 2013; 92(1): 14-16.
3. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol Res*. 2013; 69(1): 87-113.
4. Levitsky A. P. Actual problems of oral cavity dysbiosis. *Dentalnye tekhnologii*. 2012; 1-2(48-49): 6-9.
5. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. *Visnyk stomatologii*. 2014; 4: 80-88.
6. Tomilina T. V. Quercethin increases nonspecific immunity and reduces dysbiosis and inflammation in periodontium of rats, having undergone anti-helicobacter therapy. *Visnyk stomatologii*. 2015; 1: 3-6.
7. Smirnov O., Kosyk O. Flavonoids rutin and quercetin. Biosynthesis, structure, function. *Visnyk L'vivs'kogo universytetu. Serija biologichna*. 2011; vyp. 56: 3-11.
8. Flamm G., Glinsmann W., Kritchevsky D. [et al.]. Inulin and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence. *Cret. Rev. Food Sci. and Nutr*. 2001; 41(5): 353-362.
9. Sidel'nikova L. F., Revenok B. A., Dikova I. G. Clinical efficacy of "Imudon" in the complex treatment of generalized periodontitis in liquidators of Chernobyl AES disaster. *Stomatolog*. 2004; 4: 58-60.
10. Gritsenko I. I., Shcherbinina N. B. Anti-helicobacter therapy of gastroduodenal pathology: success, drawbacks, ways effectiveness raising. *Likuvannja ta diagnostyka*. 2001; 4: 50-52.
11. Tsodikov G. V., Zyakun A. M., Klimova E. V. The achievements and projects of study of Helicobacter pylori-infections. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2011; 2: 46-49.
12. Bazarnova M. A. *Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]*. Ch. 2. Kiev, Vyscha shkola, 1982: 18.
13. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. *Stomatologiya*. 1996; The extra issue :49-50.
14. Levitsky A. P. *Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]*. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
15. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [ta in.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
16. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]*. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
17. Tereshyna T.P., Kosenko K.N. Levitsky A.P. [et al.]. *Eksperimentalne vyvchennya toksychnoyi diyi ta spetsyfichnoyi efektyvnosti zasobiv dlya doglyadu za porozhnynoyu rota: metodychni rekomendatsii [Experimental study of the toxic effect and the effectiveness of specific remedies for oral care: methodical recommendations]*. Kiev, DFK, 2003: 42.
18. Rebrova O. Yu. *Statisticheskyy analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program "Statistika" [Statistical analysis of medical data. Application of the software package "Statistics"]*. Moskva, Media Sfera, 2002.
19. Tets V.V. The role of oral microflora at the development of human diseases. *Stomatologiya*. 2008; 87(3): 76-80.

Резюме

**ЛІКУВАЛЬНА ДІЯ
АНТИДИСБІОТИЧНОГО ЗАСОБУ
«КВЕРТУЛІДОН» НА СТАН ТКАНИН
ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ, ЯКІ
ОТРИМАЛИ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНУ
ТЕРАПІЮ**

*Левицький А.П., Макаренко О.А.,
Селіванська І.О., Іванов В.С.
Ніколаєва., Г.В., Томіліна Т.В.*

Антихелікобактерна дія (АХБТ), яка складалась з омепразолу, амоксилилу і кларитроміцину, викликає розвиток в ротовій порожнині дисбіозу, запалення, збільшення атрофії альвеолярного відростка та числа каріозних уражень. Аплікації геля «Квертулідон» (кверцетин + інулін + імудон + цитрат кальція) усувають патологічні явища в ротовій порожнині за умов АХБТ.

Ключові слова: антихелікобактерна терапія, порожнина рота, дисбіоз, запалення, антидисбіотичні засоби.

Summary

THE THERAPEUTIC EFFECT OF ANTI-DYSBIOTIC DRUG "QERTULIDON" ON THE CONDITION OF ORAL TISSUES IN RATS AFTER ANTI-HELICOBACTER PYLORI THERAPY

*Levitsky A.P., Makarenko O.A.,
Selivanska I.O., Ivanov V.S.,
Nikolajeva G.V., Tomilina T.V.*

Aim: To determine the therapeutic effect of the oral gel "Qertulidon" on the state of oral tissues of rats exposed to anti-helicobacter pylori therapy (AHBT).

Materials and methods: Rats have received AHBT of the following composition for 8 days: omeprazole (1.3 mg/kg/day), amoxil (50 mg/kg/day) and clarithromycin (7.5 mg/kg/day). A part of AHBT treated rats have received oral applications of "Qertulidon" gel (quercetin + inulin + imudon + calcium citrate)

produced by "Biochimtech" (Odessa) according to TI U 20.4-13903778-032:2012 from the first day on for 11 days. After rats euthanasia on day 12 there were determined the levels of leukocytes and leukocyte formula in the blood. The activity of urease, lysozyme, elastase, catalase and the content of malondialdehyde (MDA) were determined in the homogenates of buccal mucosa and gums. The degree of dysbiosis by Levitsky was calculated as the ratio of the relative activities of urease and lysozyme. Prooxidant-antioxidant index (PAI) was calculated as the ratio of the catalase activity and MDA content. On a dedicated mandible of rats there was determined the degree of atrophy of the alveolar process after the Nikolaeva's method, and also there was found the number of carious lesions.

Results: "Qertulidon" increases leukocytosis and the portion of neutrophils; it decreases the degree of dysbiosis and the levels of inflammation markers (elastase and MDA) in oral tissues; it increases PAI. "Qertulidon" reduces the degree of atrophy of the alveolar process and the number of carious lesions.

Conclusion: AHBT causes the development of oral dysbiosis and inflammation, which are significantly reduced by the application of gel "Qertulidon".

Keywords: anti-helicobacter pylori therapy, oral cavity, dysbiosis, inflammation, anti-dysbiotic drugs.

*Впервые поступила в редакцию 13.03.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 547:615.11

ИДЕНТИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СЛОЕВИЩЕ *CESTRARIA ISLANDICA*

¹Коберник А.А., ^{1,2}Кравченко И.А., ³Червоненко Е.Ф., ²Михайлова Т.В.,
¹Набих М.

¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова;

²Физико-химический институт имени А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

³ПАО «Киевмедпрепарат», koberni@mail.ru

В результате проведенных исследований определено содержание ряда биологически активных веществ в слоевище *Cetraria islandica*.

Ключевые слова: мхи, биологически активные вещества, усниновая кислота, лишайник.

Введение

В настоящее время продолжает расти интерес к лекарственным растениям и препаратам на их основе, которые обладают достаточно выраженным воздействием на биологические процессы организма при минимальных побочных токсических эффектах.

Значительный интерес к лекарственным растениям связан с наличием в них комплекса биологически активных веществ (БАВ). Препараты, получаемые из лекарственных растений, как правило, малотоксичны и высокоэффективны. Поэтому фармацевтический рынок в значительной степени насыщен фитопрепаратами, предназначенными для введения в организм различными путями. В настоящее время востребованы наружные лекарственные средства, содержащие в качестве действующих веществ извлечения из растительного сырья. Практический опыт показывает, что такие препараты оказываются более эффективными, им свойственно пролонгированное и разнонаправленное фармакологическое действие [1].

Фармацевтический рынок Украины располагает множеством фитопрепаратов, которые разнообразны как по своей видовой принадлежности, так и по направленности фармакотерапевтичес-

кого эффекта. Менее изучены на данный момент биофармацевтические и фармакологические свойства мхов, несмотря на то, что их целебные свойства в медицине известны с 17 века. Особый интерес представляет исландский мох или *Cetraria islandica*. Содержание в слоевище *Cetraria islandica* биологически активных веществ различных фармакологических групп, обуславливает довольно широкое ее использование в официальной и народной медицине для лечения болезней желудочно-кишечного тракта (гастритов, язв), дистрофий, общего истощения, заболеваний дыхательных путей и легких (бронхит, кашель различной интенсивности, бронхиальная астма, туберкулез), инфекционных заболеваний кожи, ожогов и опрелостей, нарушений деятельности щитовидной железы, анемии [2].

Противокашлевое и противорвотное действие этих препаратов обусловлено наличием полисахаридов. Слизистые вещества *Cetraria islandica* действуют на слизистую верхних дыхательных путей, поэтому применяются при бронхите с сильным кашлем, бронхиальной астме, коклюше, хроническом бронхиальном катаре. При желудочно-кишечных заболеваниях, слизь *Cetraria islandica* стабилизирует выделительную функцию желез желудка при гиперацид-

ном гастрите, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, ослабляет рвотные позывы при раннем токсикозе беременных. Наличие дубильных веществ в *Cetraria islandica* позволяет применять ее как вяжущее и бактерицидное средство при воспалительных процессах слизистых оболочек, при ожогах, при нарушении деятельности желудочно-кишечного тракта, а также как вяжущее средство при отравлении тяжелыми металлами и растительными ядами [3].

Противовоспалительное действие основано на том, что, покрывая тонким слоем очаг поражения, они препятствуют дальнейшему раздражению и ускоряют регенерацию поврежденных тканей [4].

Наибольшую ценность среди БАВ *Cetraria islandica* представляют лишайниковые кислоты, малорастворимые в воде, но растворимы в щелочной среде. Среди лишайниковых кислот практическое применение нашла усниновая кислота, обладающая сильным антибактериальным действием в отношении стафилококков, стрептококков и микобактерий [5, 6].

Из-за высокого содержания полисахаридов в сочетании с микроэлементами *Cetraria islandica* является ценным иммуномодулирующим средством. Полисахариды *Cetraria islandica* обладают антигипотоксичными свойствами, они относятся к интерфероностимуляторам и адаптогенам [2].

Все это указывает на перспективность использования *Cetraria islandica* как объекта для дальнейшего изучения ее химического состава, а также для определения механизмов фармакотерапевтических эффектов.

Целью работы была идентификация и количественное определение БАВ *Cetraria islandica*, произрастающей в украинских Карпатах.

Материалы и методы исследования

Для анализа использовали слоевище *Cetraria islandica*, сырье было со-

брано в Ивано-Франковской области.

Выделение аскорбиновой и фолиевой кислот из исследуемого сырья проводили путем его 3^х кратной водной экстракции при нагревании ($t^\circ =$ не более 60 $^\circ\text{C}$) [7].

Идентификацию аскорбиновой кислоты в полученном экстракте проводили по реакции с нитратом серебра (образуется темный осадок металлического серебра – фармакопейная реакция) и с сульфатом железа (II) в присутствии гидрокарбоната натрия (образуется аскорбинат натрия – фиолетовая окраска раствора). Количественное содержание аскорбиновой кислоты определяли методом йодометрии. Фолиевую кислоту идентифицировали благодаря ее кислотным свойствам, так как она с солями тяжелых металлов образует нерастворимые характерно окрашенные комплексы: с сульфатом меди (II) – зеленый, с нитратом кобальта – темно-желтый, с хлоридом железа (III) – красно-желтый осадок [8].

Выделение и количественное определение полисахаридов проводили согласно стандартной методике (ст. 20 ДФ XI). Выделение основано на водной экстракции при нагревании, с последующим центрифугированием и фильтрацией (раствор А). Полученный раствор смешивали с этанолом (96 %) в соотношении 1 : 3 и нагревали на водяной бане для лучшей коагуляции осадка, потом отстаивали и фильтровали. В полученном осадке идентифицировали восстанавливающие моносахариды по образованию кирпично-красного осадка окиси меди (I) с реактивом Фелинга при нагревании (после предварительного добавления хлористоводородной кислоты). Строение и преобладающие конформации полученных полисахаридов определяли методом ядерного магнитного резонанса на ядрах ¹³C на приборе Bruker AVANCE DRX 500 (500 МГц) для ~ 25 % растворов в D₂O при температуре 60 $^\circ\text{C}$, внутренний стандарт – MeOH [9].

Для количественного определения использовали прокоагулировавший со спиртом осадок, его нагревали при 30 °С в течении 5 мин, центрифугировали, полученный осадок переносили на фильтр и последовательно промывали 30 % этанолом, ацетоном и этилацетатом, после чего фильтр с осадком высушивали до постоянного веса (на каждом этапе проводили взвешивание). Содержание полисахаридов рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 500 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 25 \cdot (100 - W)} \quad \text{где}$$

m_1 — масса фильтра, г; m_2 — масса фильтрата с осадком, г; m — масса сырья, г; W — потеря в массе при высушивании сырья, %.

Выделение усниновой кислоты проводили путем экстракции бензолом (при нагревании). Экстракт настаивали, после чего растворитель отгоняли, а полученный сухой остаток обрабатывали хлороформом и спиртом с последующей их отгонкой. В полученном сухом остатке определяли усниновую кислоту. Идентификация основана на характерных реакциях: в спиртовом растворе с хлорным железом – коричнево-красная окраска, а с реактивом Эрлиха – синяя окраска (реакция идет при нагревании до тех пор, пока раствор не станет красно-бурого цвета, а потом при добавлении этилового спирта он приобретает интенсивную синюю окраску [10]. Идентификация выделенной усниновой кислоты была проведена с помощью масс-спектрометрии.

Дубильные вещества экстрагировали из сырья горячей водой, с последующей обработкой органическими растворителями для очистки от возможных примесей. Наличие дубильных веществ определяли с помощью качественных реакций (с солями железа, нитритом натрия в кислой среде) по образованию соответствующей окраски растворов. Идентификацию танина проводили методом ТСХ [11]. Количествен-

ное определение дубильных веществ проводили по методу Левенталья, который основан на окислении танина марганцевокислым калием в присутствии индигокармина [6].

Обсуждение результатов

По результатам проведенных исследований установлено наличие в слоевище *Cetraria islandica* ряда БАВ, их содержание в 100 г сырья приведено в таблице 1.

Сравнивая полученные результаты с опубликованными данными других авторов, следует отметить, что *Cetraria islandica*, собранная в Ивано-Франковской области содержит 73 % полисахаридов, тогда как сырье, собранное в Финляндии и Магаданской области, – 50 % и 70 %, соответственно [12]. Выделенные полисахариды были идентифицированы с помощью ^{13}C ЯМР спектроскопии, преимущественное их большинство представлено изолихеноном.

Из литературы известно, что усниновая кислота обладает бактериостатическим действием. Механизм ее антибиотического действия обусловлен прекращением окислительного фосфорилирования у бактерий. Из 100 г *Cetraria islandica* было выделено 0,944 г усниновой кислоты, которую идентифицировали с помощью масс-спектрометрии. Наличие молекулярного пика 344 свидетельствует о наличии усниновой кислоты, вместе с тем, в спектре присутствует молекулярный пик 386, соответствующий гирофоровой кислоте. Таким образом, следует, что в экстракте усниновой кислоты присутствует примесь гирофоровой кислоты.

При исследовании лишайников рода *Usneaceae* выход усниновой кислоты составил 2,5 % [11,13], такую разницу (примерно 1,5 %,) в показателях объясняет видовая принадлежность мхов, поскольку исследованное нами сырье – *Cetraria islandica* относится к роду *Parmeliaceae*.

Методом ТСХ установлено наличие

Таблица 1 перспективы научных исследований в области создания лекарств из растительного сырья. М. – 1985. – С. 110-114.

Содержание некоторых БАВ в 100 г сырья исландского мха

БАВ	г/100 г сырья
Аскорбиновая кислота	0,176
Полисахариды	73
Усниновая кислота	0,944
Дубильные вещества	6,1

5. Vladimirova I. N. Extracted compounds from *Cetraria islandica* / I. N. Vladimirova, V. A. Georgiyants // Chemistry of Natural Compounds. – 2013. – Vol. 49, №. 2. – P. 347-348.

в исследуемом сырье танина. Его содержание составляет 6,1 г/100г сырья (количественное определение основано на окислении в присутствии индигокармина).

Выводы

Таким образом, нами был исследован химический состав слоевища *Cetraria islandica* (сырье было собрано в Ивано-Франковской области). С помощью качественного и количественного определения идентифицирован ряд БАВ, которые обуславливают широкий спектр фармакологической активности.

Основываясь на полученных результатах химического анализа, можно сделать вывод, об актуальности дальнейшего изучения фармакологического действия *Cetraria islandica*.

Литература

1. Попова О.И. Полисахариды омелы белой / О.И. Попова, Д. А. Муравьева // Фармация. – 1990. – №3. – С. 41-44.
2. Криштанова Н.А. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств / Н. А. Криштанова, М.Ю. Сафонова, В.Ц. Болотова, Е.Д. Павлова // Вестник ВГУ. – 2005. – №1. – С. 212-221
3. Исламбеков Ш.Ю. Растительные дубильные вещества / Ш.Ю. Исламбеков, А.К. Каримджанов, С.М. Мавлянов // Химия природных соединений. – 1990. – №3. – С. 293-307.
4. Оспищева Л.А. О противовоспалительных и гемостатических свойствах некоторых полифенолов и растительных полисахаридов / Л.А. Оспищева, Г.В. Оболенцева, А.Г. Сербин // Результаты и

6. Аньшакова В.В. Интенсификация процессов получения природных веществ антибиотического действия из лишайникового сырья с использованием механохимической технологии / В.В. Аньшакова, Б.М. Кершенгольц, В.И. Аньшаков // Химия растительного сырья. – 2011. – №2. – С. 133-136.
7. Ковальов В.М. Практикум по фармакогнозії/ Ковальов В.М., Попова Н.В., Кисличенко В.С., Ісакова Т.І., Журавель І.О. – Харків.: Видавництво НФаУ «Золоті сторінки», 2003. – 44 с.
8. Безуглий П.О. Фармацевтична хімія/ Безуглий П.О. – Вінниця.: «Нова книга», 2006. – 341 с.
9. Шемякин М. М. Химия антибиотических веществ/ Шемякин М. М., Хохлов А. С. – М.: «Высшая школа», 1953. – 48 с.
10. Nakomori S. On the structure of the capsular polysaccharide/ Nakomori S. J. Biochem. (Tokio), 1964. – V.55. – P.205 – 208.
11. Хворост О.П. Сравнительная количественная оценка содержания дубильных веществ у *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. / О.П. Хворост, В.В. Беликов, А.Г. Сербин, Н.Ф. Комиссаренко // Растительные ресурсы. – 1986. – Т.22. – 1986. – Вып. 2. – С. 258-262.
12. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals// Wichtl M. (BissetNGed.) Englished. BocaRaton, FL, CRCPress, 1994 – P. 48.
13. Горшкова Р.П. Структурное исследование полисахаридов лишайников *Cetraria siscilata* и *C.islandica* / Р.П. Горшкова, Е.Л. Назаренко, В.А. Зубков, Л.С. Степаненко, В.В. Исаков// Биоорганическая химия. – 1997. – т. 23 № 2. – С. 134-138.

References

1. Popov O.I. Polysaccharides mistletoe/ O.I. Popov, D.A. Muravyeva // Pharmacy. – 1990. – №3. – P. 41-44 [in Russian].
2. Krishtanova N.A. Prospects of using of plant polysaccharides as therapeutic and preventive agents / N.A. Krishtanova, M.Y. Safonov, V.C. Bolotov, E.D. Pavlov // Vestnik VSU. – 2005. – №1. – P. 212-221 [in Russian].
3. Islambek Sh.Yu. Plant tannins /Sh.Yu. Islambek, A.K Karimdzhanov, S.M Mavlyanov // Chemistry of Natural Compounds. – 1990. – №3. – P. 293-307 [in Russian].
4. Ospischeva L.A. About inflammatory and hemostatic properties of some polyphenols and plant polysaccharides / L.A. Ospischeva, G.V. Obolentseva, A.G. Serbin // Results and prospects of research in the field of herbal medicines. M. – 1985. – P. 110-114 [in Russian].
5. Vladimirova I. N. Extracted compounds from *Cetraria islandica* / I. N. Vladimirova, V. A. Georgiyants // Chemistry of Natural Compounds. – 2013. – Vol. 49, №. 2. – P. 347-348.
6. Anshakova V.V. Intensification of production of natural substances antibiotic activity of lichen raw materials using mechanochemical technology / V.V. Anshakova, B.M. Kershengolts, V.I. Anshakov // Chemistry of plant raw materials. — 2011. — №2. — P. 133-136 [in Russian].
7. Kovalev V.M. A workshop on the pharmacognosy / Kovalev VM, Popova NV, Kislichenko VS Isakova T.I., Juravel I.O. – Kharkiv.: “Zoloti storinki”. – 2003. – 44 p [in Ukrainian].
8. Bezuglyi P.A. Pharmaceutical Chemistry / Bezuglyi P.A. — Vinnytsya.: “New Book”, 2006. – 341 p [in Russian].
9. Shemyakin M.M. Chemistry antibiotic substances / M.M. Shemyakin, A. Khokhlov – M.: “High School”, 1953. – 48 p [in Russian].
10. Hakomori S. On the structure of the capsular polysaccharide/ HakomoriS. J. Biochem. (Tokio), 1964. – V.55. – P.205 – 208.
11. Khvorost O.P. Comparative Quantification of tannins in *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. / O.P. Khvorost, V.V. Belikov, A.G. Serbin, N.F. Komissarenko // Plant Resources. – 1986. – T.22. – 1986 – Vol. 2. – P. 258-262 [in Russian].
12. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals// Wichtl M. (BissetNGed.) Englished. BocaRaton, FL, CRCPress, 1994 – P. 48.
13. Gorshkov R.P. Structural Study of polysaccharides and lichens *Cetraria cuculata* and *C.islandica* / R.P. Gorshkov, E.L. Nazarenko, V.A. Zubkov, L.S. Stepanenko, V. Isakov // Bioorganic Chemistry. – 1997 – Vol. 23 № 2. – P. 134-138.

Резюме

ІДЕНТИФІКАЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У СЛАНІ *CETRARIA ISLANDICA*

Кобернік А.О., Кравченко І.А., Червоненко О.Ф., Михайлова Т.В., Набих М.

В результаті проведених досліджень визначено вміст ряду біологічно активних речовин у слані *Cetraria islandica*.

Ключові слова: біологічно активні речовини, уснінова кислота, полісахариди.

Summary

THE IDENTIFICATION OF ACTIVE COMPOUND CONTENT IN THE THALLUS *CETRARIA ISLANDICA*

Kobernik A.O., Kravchenko I.A., Chervonenko O.F., Myhaylova T.V., Nabych M.

The study determined the content of a number of biologically active substances in the thallus *Cetraria islandica*.

Keywords: *biologically active substances, usnic acid, polysaccharide.*

Впервые поступила в редакцию 27.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.916'175+577.16+577.115

ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФТОРИДА НАТРИЯ, ХОЛЕСТЕРИНА, КОМПЛЕКСА БИОАНТИОКСИДАНТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Цебржинский О.И.

*Полтавский национальный педагогический университет имени
В.Г.Короленко*

Проведены хронические (100 дней) опыты на морских свинках по воспроизведению гиперфтороза, холестериноза, совместного введения фторида натрия и холестерина, коррекция совместного введения комплексом биоантиоксидантов (Е, С, Р) в повышенных дозах. Холестериноз характеризовался гиперхолестеринемией, гипогликемией, перекисной деструкцией мембран эритроцитов, креатинурией и активацией глутатионпероксидазы. Сочетанное воздействие фторида натрия и холестерина привело к увеличению в 34 раза по сравнению с гиперфторозом концентрации фтора в моче, что снизило интенсивность перекисного окисления. Введение комплекса биоантиоксидантов на фоне гиперфтороза и гиперхолестеринемии резко усилило и антиоксидантный потенциал и перекисное окисление, в печени, сердце, мозгу, почках снизилась активность цитохромоксидазы; выживаемость животных (60%) сохранилась на уровне коррекции гиперфтороза биоантиоксидантами. В целом повышенные дозы антиоксидантов проявили прооксидантный эффект.

Ключевые слова: гиперфтороз, холестериноз, комплекс витаминов Е, С, Р.

Введение

Малоподвижный образ жизни, постоянное повышенное употребление продуктов с животными жирами (особенно с транс-изомерами жирных кислот), яйцами, быстро усвояемыми углеводами, особенно у водителей-дальнобойщиков, использующих быстрое питание (хот-дог, фаст-фуд), последствия стресса, воспаления, радиационного облучения способствуют развитию гиперхолестеринемии, накоплению в крови липопротеидов низкой плотности. Выброс холестерина в кровь является защитным механизмом в ответ на усиление свободно-радикального перекисного окисления биополимеров, преимущественно липидов. Холестерин стабилизирует жидкокристаллическую структуру мембран клеток, делает мембраны жёсткими. Нарушение экспрессии рецепторов к белку В-100 липопротеидов низкой плотности способствует атерогенезу. Есть сведения, что антиоксиданты в повышенных дозах

оказывают благотворное влияние и при флюорозе и при холестеринозе [2; 7]. Поэтому целью работы было установление эффекта влияния комплекса биоантиоксидантов на сочетанное хроническое воздействие фторида натрия и холестерина в эксперименте.

Объекты и методы исследования

Опыты проведены на 76 морских свинках-самцах средней массой 250-350 г. Морские свинки выбраны как животные, организм которых (как и человека) не синтезирует аскорбиновую кислоту. Морским свинкам опытной группы (n=12) в течение 100 дней вводили FeSO_4 в ежедневной дозе на кг массы тела 25 мг фторида натрия (в виде 3% водного раствора), холестерин (2 г/кг [2]) в виде 50% раствора в подсолнечном масле и комплекс биоантиоксидантов (АО), включающий: б-токоферола ацетат – 50 мг/кг, аскорбиновую кислоту – 100 мг/кг, кверцетин – 25 мг/кг (1 раз в 5 дней). В

литературе есть сведения о позитивной роли больших доз антиоксидантов при фтористой интоксикации [7]. Три контрольные группы составили животные, получавшие в указанные сроки и дозы фторид натрия (n=20), холестерин (n=12), фторид натрия и холестерин (n=12). Интактную группу (условная норма) образовали 20 морских свинок.

В крови и органах определяли величины показателей, которые наиболее реагируют на воздействие фторид-иона [5]: СРПО, антиоксидантной защиты (АОЗ), окислительного, липидного обменов [1; 6]. Отметим, что концентрация вторичного продукта СРПО малонового диальдегида (МДА-0) указывает на уровень пероксидации, а ДМДА – на уровень АОЗ в обратно пропорциональной зависимости, снижение активности цитохромоксидазы определяет тканевую гипоксию, креатинурия может быть маркером токоферольной недостаточности [4].

Результаты и их обсуждение

Выживаемость животных (округлённо) к концу эксперимента при флюорозе составила 75%, при холестериновой диете – 90%, при сочетании флюороза и гиперхолестеринемии – 100% (как и в интактной группе), при коррекции АО сочетанного хронического действия фторида и холестерина – 60%. Результаты исследования приведены в таблицах 1 и 2..

Скармливание животным холестерина в течение 100 дней способствовало развитию гиперхолестеринемии, перекисной деструкции эритроцитарных мембран, гипогликемии, повышению активности глутатионпероксидазы в крови (табл.1) и концентрации аскорбиновой кислоты в почках, креатинурии (табл. 2). Избыток экзогенного холестерина не успевает переработаться полностью в желчные кислоты в печени, но частично встраивается в мембраны клеток, придавая им жесткость. Возможно, это приводит к потере мемб-

ранами токоферола, о чём свидетельствует креатинурия, и к перекисной деструкции эритроцитарных мембран. Накопление перекисей липидов активирует глутатионпероксидазу. Гипогликемия может быть связана с увеличением содержания НАДН из-за резкого снижения активности цитохромоксидазы, НАДН необходимо для глюконеогенеза, но его избыток идёт в лактатдегидрогеназную реакцию, увеличивается образование лактата за счёт пирувата – источника глюконеогенеза в печени и почках.

Главным эффектом сочетанного хронического воздействия фторида натрия и холестерина является увеличение в 34 раза (по сравнению с величинами контроля на гиперфтороз) экскреции фтора с мочой. В результате снижается активирующее влияние фторида на дыхательный взрыв фагоцитов, снижение генерации супероксиданион-радикала приводит к уменьшению перекисной деструкции мембран эритроцитов и активации супероксиддисмутазы (табл. 1). Возможный механизм связан с тем, что фторид натрия блокирует V2-рецептор к вазопрессину в почечных канальцах, а это даёт приобретенный несахарный диабет [3], кроме этого, стабилизация мембран холестерина может влиять на аквапорин AQP6, пропускающий анионы хлорида и, возможно, фторида или HF.

Введение комплекса биоантиоксидантов на фоне гиперфтороза и гиперхолестеринемии резко увеличивало антиоксидантный потенциал, о чём свидетельствует отрицательное значение ДМДА крови. При этом избыток антиоксидантов проявил прооксидантное действие, о чём свидетельствует снижение содержания реактанта острой фазы церулоплазмينا, усиление перекисного гемолиза эритроцитов, активация глутатионпероксидазы в крови, понижение уровня МДА-0 в печени (табл. 1). Уменьшается активность цитохромоксидазы в печени, сердце, моз-

Таблица 1

Эффекты сочетанного воздействия фторида натрия, холестерина, комплекса; биоантиоксидантов в хроническом эксперименте (сыворотка крови и печень)

Показатель	Интакт	NaF	Холестерин	NaF ± Хол	NaF ± Хол ± АО
СЫВОРОТКА КРОВИ					
Фтор; мкмоль/л	35,9±3,9	83,8±8,4; p1 < 0,001	50,0±1,0; p1 < 0,001	49,0±2,0; p1 < 0,01; p2 < 0,01	62,5±2,1; p1,3,4 < 0,001; p2 < 0,01
Церулоплазмин, ЕД	30,8±1,7	24,4±2,1; p1 < 0,02	25,3±0,7; p1 < 0,01	24,6±1,0;	21,1±1,5; p1 < 0,001
Холестерин, моль/л	1,39±0,1	3,27±0,20; p1 < 0,001	2,68±0,16; p1 < 0,05	1,17±0,10; p2,3 < 0,001;	1,62±0,10; p1,2,3 < 0,001; p4 < 0,01
КРОВЬ					
СГЭ, %	20,1±1,7	30,6±2,7; p1 < 0,01	36,0±10,9;	14,6±1,2; p1 < 0,05; p2 < 0,001	36,8±3,0; p1,4 < 0,001;
МДА-0; мкмоль/л	4,0±0,4	7,5±1,1; p1 < 0,01	2,9±0,4; p1,2 < 0,01;	4,4±0,4; p2,3 < 0,02;	4,3±0,4; p2 < 0,05; p3 < 0,001
МДА-3; мкмоль/л	4,8±0,4	9,5±0,9; p1 < 0,001	4,3±0,5; p2 < 0,001	5,9±0,5; p2 < 0,002; p3 < 0,05;	3,9±0,3; p1 < 0,1; p2 < 0,001; p4 < 0,01
ΔМДА, %	20	27	48	37	-10
Пероксидаза, ЕД	16,5±4,1	21,8±4,3;	10,1±1,4	14,3±2,8	9,8±2,4; p2 < 0,05
СОД; ЕД	1,05±0,09	1,72±0,12; p1 < 0,001	–	0,97±0,11; p2 < 0,001	–
Каталаза, ЕД	2,08±0,48	0,96±0,01; p1 < 0,05	0,91±0,12; p1 < 0,01	0,83±0,14; p1 < 0,01	1,12±0,21; p1 < 0,1
ГSH-пероксидаза, ЕД	58±12	108±17; p1 < 0,05	63±18	94±16	108±15; p1 < 0,05
Глюкоза; ммоль/л	3,44±0,34	7,67±0,34; p1 < 0,001	2,49±0,15; p1 < 0,02	4,09±1,46; p2 < 0,05;	2,58±0,23; p1 < 0,1; p2 < 0,001
НАД; мкмоль/л	409±67	474±24; p1 < 0,02	367±10	369±16	525±8; p3,4 < 0,001
ПЕЧЕНЬ					
МДА-0, ; мкмоль/кг	63,0 ± 4,7	72,2 ± 6,3	53,8 ± 15,4	59,6±4,5	45,7±3,6; p1 < 0,02; p2 < 0,01; p4 < 0,1
МДА-3; мкмоль/кг	79,8 ± 4,6	106,0 ± 9,2 p1 < 0,002	102,4 ± 20,6	90,9±8,4	73,1±5,8; p2 < 0,05
ΔМДА, %	27	47	90	53	60
АК; ммоль/кг	1,55 ± 0,24	1,32 ± 0,15	3,01 ± 0,77;	1,25 ± 0,40	2,56 ± 0,45; p2,4 < 0,1
ДАК; ммоль/кг	0,87 ± 0,14	0,76 ± 0,11	1,56 ± 0,15; p1 < 0,01; p2 < 0,001	1,30 ± 0,59;	1,64 ± 0,16; p1,2 < 0,01
ГSH-пероксидаза, ЕД	49,0 ± 12,0	24,3 ± 5,9; p1 < 0,1	131,1 ± 15,9; p1 < 0,001	54,6 ± 11,3; p2 < 0,05; p3 < 0,01	76,7 ± 10,3; p1 < 0,1; p2 < 0,002; p3 < 0,01
НАД; мкмоль/кг	1108 ± 196	1144 ± 70	1012 ± 54	866 ± 51; p3 < 0,01	943 ± 28; p2 < 0,01
Цитохромоксидаза ЕД	0,82 ± 0,05	0,49 ± 0,07 p1 < 0,001	0,73 ± 0,09;	0,64 ± 0,09; p1 < 0,1;	0,31 ± 0,04; p1,3 < 0,001; p2 < 0,05; p4 < 0,01
Фтор; мкмоль/кг	11,7±1,4	57,0±21,6; p1 < 0,05	8,4±0,6	19,5±4,2; p3 < 0,02	14,9±1,0; p2 < 0,05; p3 < 0,001

гу, почках (табл. 1, 2), что отражает развитие тканевой гипоксии; возможно, активность мембраносвязанного митохондриального фермента блокируется не только фторидом, но и активными формами кислорода. Особенно страдает мозг, где снижено содержание НАД, за счёт неиспользования в тканевом дыхании НАДН. Сохраняется, характерная для

гиперхолестеринемии, гипогликемия (табл. 1). По сравнению с величинами контроля на совместное воздействие фторида и холестерина концентрация фтора в моче снизилась в 24 раза, но при этом оставалась больше величин остальных контролей и нормы. По многим указанным параметрам наблюдается схожесть с коррекцией гиперфтороза

Таблица 2

Эффекты сочетанного воздействия фторида натрия, холестерина, комплекса биантиоксидантов в хроническом эксперименте (сердце, мозг, почки, моча)

Показатель	Интакт	NaF	Холестерин	NaF + Хол	NaF+Хол+АО
СЕРДЦЕ					
АК, ммоль/кг	0,63±0,09	1,16±0,16 p1<0,01	2,09±0,15 p1<0,001	2,02±0,34 p1,2<0,002	1,84±0,23, p1<0,001, p2<0,05
ДАК, ммоль/кг	0,62±0,14	0,43±0,14	0,99±0,12 p1<0,1	0,42±0,18 p3<0,05	1,15±0,05, p1<0,01 p2<0,001, p4<0,1
НАД, мкмоль/кг	868±67	1041±12 p1<0,05	916±80	899±47 p2<0,01	1066±40, p1<0,05 p4<0,02
Цитохром-оксидаза, ЕД	1,36±0,13	1,21±0,09	1,32±0,10	1,42±0,19	1,04±0,06, p1<0,05
МОЗГ					
МДА-0, мкмоль/кг	64,9±5,6	56,8±7,7	48,6±7,0	54,1±2,7	29,5±0,7, p1,4<0,001, p2<0,01, p3<0,02
МДА-3, мкмоль/кг	127,4±14,5	148,1±13,2	169,7±7,9 p1<0,05	140,7±12,0	125,8±15,9 p3<0,05
ΔМДА, %	96	161	249	160	326
АК, ммоль/кг	1,31±0,37	1,14±0,19	2,50±0,36 p1<0,05	1,47±0,45	1,97±0,30 p2<0,05
ДАК, ммоль/кг	0,63±0,11	0,95±0,18	1,33±0,12 p1<0,001	1,69±0,45	1,49±0,11 p1<0,001
НАД, мкмоль/кг	864±98	1039 ±33	912±48	902±63	821±24 p2<0,001
Цитохром-оксидаза, ЕД	1,09±0,05	0,92±0,05 p1<0,05	0,96±0,10	0,82±0,04 p1<0,001	0,78±0,03, p1<0,001, p2<0,05
ПОЧКИ					
МДА-0, мкмоль/кг	55,3±7,2	52,9±5,3	51,5±3,9	54,1±2,7	29,5±0,7, p1,2<0,01 p4<0,001
МДА-3, мкмоль/кг	110,6±12,1	113,0±13,2	88,0±20,1	91,1±8,4	71,4±3,1, p1,2<0,01 p4<0,05
ΔМДА, %	100	114	71	68	142
АК, ммоль/кг	1,45±0,34	1,72±0,20	2,84±0,49 p1<0,05	2,01±0,49	2,09±0,35
ДАК, ммоль/кг	0,36±0,11	0,66±0,15	1,06±0,11 p1<0,001	0,70±0,36	1,32±0,25, p1<0,002, p2<0,05
НАД, мкмоль/кг	914±166	1054±75	906±35	924±31	1003±75
Цитохром-оксидаза, ЕД	1,06±0,04	0,88±0,09 p1<0,001	0,91±0,13	0,99±0,15	0,77±0,04 p1<0,001
Фтор, мкмоль/кг	20,7±2,3	87,3±9,5 p1<0,001	13,6±0,5 p1<0,01	94,7±21,8 p1<0,01 p3<0,002	29,2±1,3, p1,4<0,01 p2,3<0,001
МОЧА					
Креатин, ммоль/л	0,39±0,06	2,49±0,46 p1<0,001	2,91±1,16 p1<0,05	2,24±0,55 p1<0,01	0,86±0,15, p1<0,01 p2<0,001, p3<0,1; p4<0,05
Креатинин, ммоль/л	6,66±1,45	12,65±0,46 p1<0,01	12,44±1,77 p1<0,02	9,08±1,75 p2<0,1	14,12±0,86, p4<0,001
Фтор, мкмоль/л	33,3±1,7	550±60; p1<0,001	66,9±3,4 p1<0,001	18785±319 p1,2<0,001	771,4±12,7 p1,2,4<0,001

Примечание: p<0,1 не указаны, p1 – сравнение с величинами интакта, p2 – с контролем на фтористую интоксикацию, p3 – с контролем на холестериную диету, p4 – с контролем на сочетанное воздействие фторида и холестерина. Сокращения: СГЭ – спонтанный гемолиз эритроцитов, СОД – супероксиддисмутаза, АК – аскорбиновая кислота, ДАК – дегидроаскорбиновая кислота, ГSH – глутатион, МДА-3 – малоновый диальдегид, образовавшийся после трёхчасовой инкубации гомогената органа в железо-аскорбинатном прооксидантном буферном растворе, МДА-0 – ТБК-реагирующие продукты до инкубации пробы, ΔМДА – прирост за время инкубации.

антиоксидантами, в том числе и по низкой выживаемости (60%).

Выводы

1. Холестериноз характеризовался гиперхолестеринемией, гипогликемией, перекисной деструкцией мембран эритроцитов, креатинурией и активацией глутатионпероксидазы.
2. Сочетанное воздействие фторида натрия и холестерина привело к увеличению в 34 раза по сравнению с гиперфторозом концентрации фтора в моче, что снизило интенсивность перекисного окисления.
3. Введение комплекса биоантиоксидантов на фоне гиперфтороза и гиперхолестеринемии резко усилило и антиоксидантный потенциал и перекисное окисление, в печени, сердце, мозгу, почках снизилась активность цитохромоксидазы; выживаемость животных (60%) сохранилась на уровне коррекции гиперфтороза биоантиоксидантами. В целом повышенные дозы антиоксидантов проявили прооксидантный эффект.

Литература

1. Беркало Л.В., Бобович О.В., Гейко О.О., Катрушов О.В., Кайдашев И.П., Кислий О.М., Куценко Л.О., Соколенко В.М., Сисюк В.А., Фадеева А.С., Цебржинский О.И. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині. Полтава, 1997. –271 с.
2. Девяткина Т.А. Влияние антиоксидантов (ионола и селенита натрия) на развитие экспериментального атеросклероза: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 1976. - 20 с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). –СПб: ЭЛБИ-СПб, 2007. -768 с. (с. 515-516).
4. Цебржинский О.И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. – Полтава, 1992. –С. 120-155.
5. Цебржинский О.И. Воздействие фторид-иона на антиоксидантный статус животных // Фтор, проблеми екології, біології,

медицини, гігієни: Матеріали науково-практичної конференції. –Полтава, 1993. –С. 99-101.

6. Цебржинский О.И. Определение концентрации фторид-иона в тканях // Тези доповідей науково-практичної конференції "Організація токсикологічної допомоги в Україні". –Київ, 2002. –С. 65.
7. Varskeviciene L.L., Cerniauskiene R.C., Drybauskas P.S. Effect of tokopherol on the production of malondialdehyde in rat tissue homogenates after hypobaric exposure // Len. Physiol. and Biophys. - 1984. - 3, N 1. - P. 47-53.

References

1. Bercalo K.V., Bobovich O.V., Heyko O.O., Katrushov O.V., Kaydashev I.P., Kisliy O.M., Kutsenko L.O., Sokolenko V.M., Susuk V.A., Fadeeva A.C., Tsebrzhinsky O.I. Pocibnik z experimentalno-klinishnich doslidzene v biologiy ta medbtsini. Poltava, 1997. -271 s. (in Ukrainian)
2. Devyatkina T.A. Vliyanie antioxydantov (ionola i selenit natriya) na razvitie experimentalnogo ateroskleroza: Autoref. dis. kand. med. nauk. –M., 1976. 20 s.
3. Zayshik A.Sh., Shurilov A.P. Patochimiya (endokrinno-metabolisheskie narusheniya)/-SPb: ELBI-SPb, 2007. -768 s. (515-516 s.). (in Russian)
4. Tsebrzhinsky O.I. Nekotorie aspekti antioxydantnogo statusa // Phisiologia I patolohiya perekicnogo okisleniya lipidov, hemostaza I immunoheneza. –Poltava, 1992. –С. 99-101. (in Russian)
5. Tsebrzhinsky O.I. Vozdeystvie ftoride-iona na ahtioxydantniy status jivotnich // Ftor, problem ecologii, biologii, meditsini, gigieni: materiali naucovo-practishnoy konferentsiy. –Poltava, 1993. –S.99-101. (in Russian)
6. Tsebrzhinsky O.I. Opreделение kontsentratsii ftoride-iona v tkanyach // Tezi dopovidey naukovo-practishnoy konferentsiy «Organizatsiya toxicologichnoi dopomogi v Ukraini». –Kiyv, 2002. –S.65. (in Russian)
7. Varskeviciene L.L., Cerniauskiene R.C., Drybauskas P.S. Effect of tokopherol on the production of malondialdehyde in rat tissue homogenates after hypobaric exposure // Len. Physiol. and Biophys. - 1984. - 3, N 1. - P. 47-53.

Резюме

**ЕФЕКТИ ПОЄДНАНОГО ХРОНІЧНОГО
ВПЛИВУ ФТОРИДУ НАТРІЮ,
ХОЛЕСТЕРИНУ, КОМПЛЕКСУ
БІОАНТИОКСИДАНТОВ В
ЕКСПЕРИМЕНТІ**

Цебржинський О.І.

Проведено хронічні (100 днів) дослідження на морських свинках по відтворенню гіперфтороза, холестериноза, спільного введення фториду натрію і холестерину, корекції спільного введення комплексом біоантиоксидантів (вітаміни Е, С, Р) в підвищених дозах. Холестериноз характеризувався гіперхолестеринемією, гіпоглікемією, перекисною деструкцією мембран еритроцитів, креатинурією і активацією глутатіонпероксидази. Одночасний вплив фториду натрію і холестерину призвів до збільшення в 34 рази в порівнянні з гіперфторозом концентрації фтору в сечі, що знизило інтенсивність перекисного окислення. Введення комплексу біоантиоксидантів на тлі гіперфтороза і гіперхолестеринемії різко підсилило і антиоксидантний потенціал і перекисне окислення, в печінці, серці, мозку, нирках знизилася активність цитохромоксидази; виживання тварин (60%) збереглося на рівні корекції гіперфтороза біоантиоксидантами. В цілому підвищені дози антиоксидантів проявили прооксидантний ефект.

Ключові слова: *гіперфтороз, холестериноз, комплекс вітамінів Е, С, Р.*

Summary

**COMBINED EFFECTS OF CHRONIC
EXPOSURE TO SODIUM FLUORIDE
CHOLESTEROL COMPLEX EXPERIMENT
BIOANTIOXIDANTS**

Tsebrzhinsky O.I.

Chronic performed (100 days) tests on guinea pigs hiperftoroz reproduction, holesterinoz, co-administration of sodium fluoride and cholesterol complex correction coadministration bioantioxidants (vitamins E, C, F) in high doses. Holesterinoz characterized by hypercholesterolemia, hypoglycemia, peroxide destruction of erythrocyte membranes, and activation of glutathione peroxidase, kreatinuriey. The combined effect of sodium fluoride and cholesterol led to an increase of 34 times compared to hiperftorozom fluorine concentration in the urine, thereby reducing intensity of peroxide oxidation. Introduction to complex bioantioxidants background hiperftoroz and hypercholesterolemia have increased dramatically and the antioxidant capacity and lipid peroxidation in the liver, heart, brain, kidneys, decreased activity of cytochrome oxidase; animal survival (60%) remained at the level of correction hiperftoroz bioantioxidants. In general, higher doses of antioxidants showed prooxidant effect.

Keywords: *hiperftoroz, holesterinoz, vitamins E, C, R.*

*Впервые поступила в редакцию 23.012015 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

С 80-ЛЕТИЕМ, ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ!

(К ЮБИЛЕЮ Д.М.Н. ЛИСОБЕЯ В.А.)



16 мая 2015 отметил свой 80-й день рождения советник директора по научной работе, член редакционного совета нашего журнала доктор медицинских наук В.А. Лисобей.

Владимир Александрович работает в институте Медицины транспорта более 30-ти лет. За это время целеустремленность, профессионализм и преданность науке позволили Владимиру Александровичу не только раскрыть свой потенциал, но и достичь значительных результатов.

Сфера научных интересов В.А. Лисобея очень велика и разнообразна - это вирусология, эпидемиология, курортология, социальная гигиена, организация здравоохранения, морская медицина, гигиена и медицина труда.

В развитие каждого из этих направлений Владимир Александрович сделал существенный вклад. Благодаря

этому его имя в научном мире известно не только в Украине, но и далеко за ее пределами.

К своему 80-летию В.А.Лисобей подошел опытным ученым, организатором, эрудированным, добросовестным специалистом, бесконечно преданным своему делу. Его биография - это блестящий пример многолетнего добросовестного служения отечественной науке, это образец профессионального мастерства для нынешнего и будущих поколений.

Все, кто имел и имеет возможность работать с Владимиром Александровичем, высоко ценят его знания, совершенный профессионализм, компетентность и преданность науке. Встречи с ним всегда приносят удовольствие, и не только из-за их научного содержания, но и потому, что приятно иметь дело с доброжелательным, искренним и тактичным человеком, который всегда покоряет своей внутренней культурой.

Мы искренне поздравляем Владимира Александровича с замечательным юбилеем, желаем ему здоровья, счастья, радости от каждого прожитого дня. Мы счастливы, что нам довелось работать бок о бок с таким замечательным ученым и прекрасным человеком.

Редакционная коллегия журнала "Актуальные проблемы транспортной медицины"

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Необходимым условием для публикации статьи является соответствие её требованиям и положениям Этической декларации, принятой издательством *Elsevier* (с Этической декларацией можно ознакомиться на сайте нашего журнала <http://aptm.org.ua>).
3. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках после текста статьи в объёме, достаточном для понимания ключевых положений статьи, — **обязательно!**
4. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
5. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила". Кроме того, следует также прилагать список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком "References".

При этом после ссылок на статьи на русском или украинском языке следует указывать "(in Russian)" либо "(in Ukrainian)". Пример оформления ссылок в этом случае:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. 2013, "Title of article", Title of Journal, Vol. 10, No 2, pp. 49-53.

Подробную инструкцию по оформлению списка литературы на латинице можно прочесть на сайте нашего журнала aptm.org.ua.

6. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
7. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (*.doc, *.rtf) (на носителях либо по электронной почте — journal-medtrans@rambler.ru). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
8. Правила оформления текста общекультурного характера:
 - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
 - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
 - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
 - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
 - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
 - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
 - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
 - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
 - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например: $t = 2,3$ (но не $t=2.3$); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
 - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
9. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
10. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.