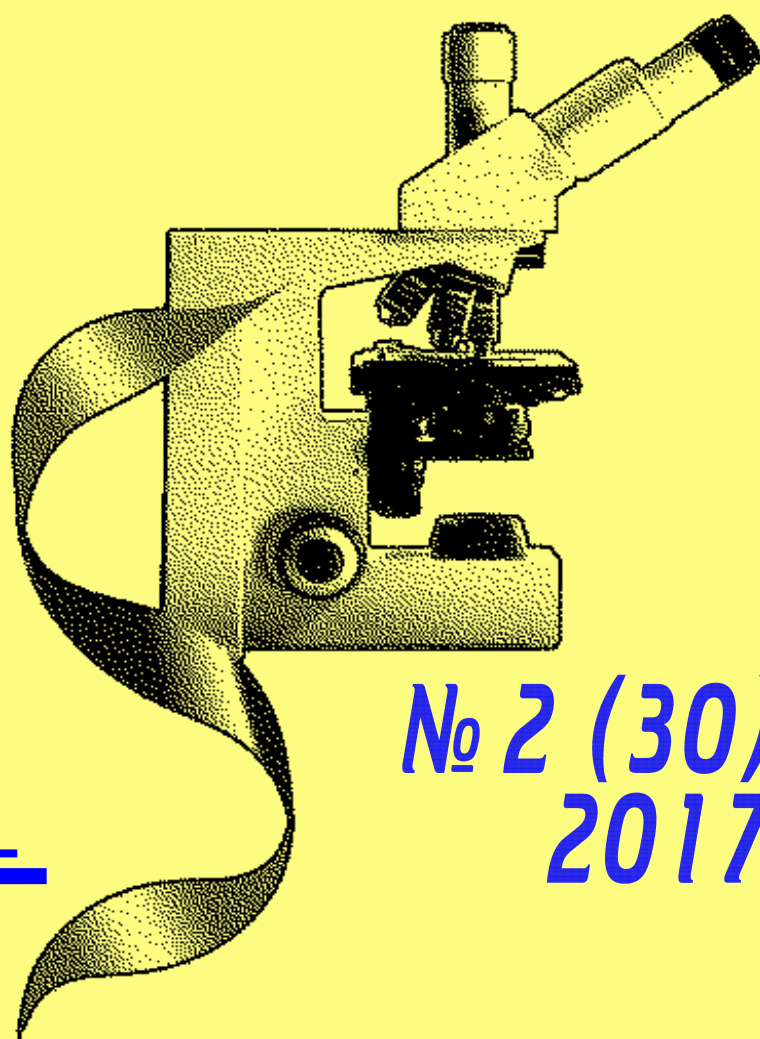


ДОСЯГНЕННЯ Д БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (30)
2017

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

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

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Л. С. ГОДЛЕВСЬКИЙ

Відповідальний секретар

Доктор медичних наук професор П. Б. АНТОНЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, А. І. Гоженко,
М. Я. Головенко, Д. І. Заболотний, О. О. Зелінський, М. А. Каштальян,
В. Й. Кресюн, А. П. Левицький, О. О. Мардашко, М. С. Регеда, Ю. Г. Романова,
А. С. Сон, О. О. Старець, О. А. Шандра, Т. О. Філіпова

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія), В. М. Коваленко (Київ),
М. М. Корда (Тернопіль), В. А. Кордюм (Київ), О. О. Кришталь (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. Г. Резніков (Київ),
А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ), Ральф Хусс (Німеччина),
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (30) 2017

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58, (048) 723-29-63

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://biomed.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори

і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,

оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Досягнення біології та медицини

№ 2 (30) 2017

ISSN 2519-2280

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 19.12.2017.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0.

Тираж 100 пр. Зам. 1987.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОПОКСАЗЕПАМУ ПРОТИ
АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ НА МОДЕЛІ КОРАЗОВОГО
КІНДЛІНГУ

М. Я. Головенко, Л. С. Годлевський, І. П. Валіводзь,

В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, Ж. М. Цапенко 4

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ЗАГОЄННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН
У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

О. О. Галай, В. П. Марциновський 11

МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У СІМ'ЯНИКАХ
І ЕПІДИДИМИСАХ ЩУРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ
СИНДРОМОМ, ЩО РОЗВИНУВСЯ
В ЮВЕНІЛЬНОМУ ВІЦІ

О. Є. Ткаченко, А. В. Матвієнко, В. М. Коваленко 14

Оригінальні дослідження

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ
ПЕЧІНКИ ТА РІВНІ ЕСТРАДІОЛУ ЖІНОК
В ПОСТМЕНОПАУЗІ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Т. С. Бутова 18

ОЦІНКА ПОВЕРХНІ ТВЕРДИХ ТКАНИН
ПІСЛЯ ДЕБОНДИНГУ НЕПРЯМИХ РЕСТАВРАЦІЙ
ФРОНТАЛЬНОЇ ГРУПИ ЗУБІВ

В. В. Чамата 22



Одеса
Одеський медуніверситет
2017

**ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НІКОРАНДІЛУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І-ІІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ Н. А. Мацегора, О. О. Шкуренко	25
---	----

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НАДАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З ІНВАЛІДНІСТЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ЯК ЧАСТИНИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ М. А. Гавриленко	30
--	----

КОНЦЕПЦІЯ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІДТРИМКИ РІШЕНЬ ХІРУРГА НА ЕТАПАХ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ХВОРИМ А. Б. Бузиновський, О. С. Коваленко, Д. М. Баязітов, О. О. Буднюк	35
--	----

ВИВЧЕННЯ ПРОФІЛЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО ІНГАЛЯЦІЙНИХ АЛЕРГЕНІВ У ПАЦІЄНТІВ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ М. М. Куртова, І. Г. Кольцова, А. П. Боровик, Є. В. Тарасов	45
---	----

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІМУНОСУПРЕСІЇ А. В. Капрош, Н. А. Мацегора	49
---	----

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АМЛОДИПІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Н. Ю. Ілікчієва	53
---	----

Огляди

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ АНТИБІОТИКІВ І ХІМІОПРЕПАРАТІВ О. Д. Костов, А. М. Венгер, М. Д. Кагляк	58
--	----

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ТИРОЗИНКІНАЗИ М. П. Первак	70
--	----

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

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

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

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

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 4 від 21.11.2017 р.*

До відома авторів!

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

Dosâgnennâ biologii ta medicini [Text] : scientific journal
/ founders the National Academy of Sciences of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa : ONMedU, 2017
2016 N 2 (30). – 100 copies
ISSN 2519-2280

УДК 615.015:213/616-009.24

М. Я. Головенко, академік НАМН України, д-р мед. наук, проф.,

Л. С. Годлевський, д-р мед. наук, проф.,

І. П. Валіводзь,

В. Б. Ларіонов, д-р біол. наук,

А. С. Редер, канд. хім. наук,

Ж. М. Цапенко, канд. біол. наук

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОПОКСАЗЕПАМУ ПРОТИ АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ НА МОДЕЛІ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса,
Одеський національний медичний університет

Вступ

Нейропатичний біль, що виникає при органічному ураженні або порушенні функцій різних відділів нервової системи та набуває хронічного перебігу, являє собою значну медичну та соціально-економічну проблему [1]. Серед сполук, що застосовуються для зниження цього больового синдрому, використовують, зокрема, габапентин і прегабалін, які є структурними аналогами гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) [2], що визначає залучення цієї системи до процесів контролю та обмеження даного типу больової чутливості. У Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського НАН України серед 3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепіну було виявлено низку сполук з високою активністю на моделях нейропатичного та ноцицептивного болю, одна з яких — пропоксазепам, що сьогодні розглядається як потенційний лікарський засіб [3; 4]. До того ж,

сполука виявила себе активною на моделях деяких хімічно-індукованих судом [5], на підставі чого додатковим компонентом в її фармакологічному спектрі можна очікувати проти-епілептичну дію. З огляду на це, обґрунтованим є визначення можливої протисудомної ефективності пропоксазепаму на моделі коразол-індукованого кіндлінгу, що є еквівалентною абсантній формі епілепсії.

Мета даної роботи — аналіз протисудомної дії пропоксазепаму на моделі коразол-індукованого кіндлінгу у мишей, а також характеристики динаміки перерозподілу судом різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи дослідження

У зв'язку з тривалим характером розвитку патологічного процесу тварини піддавались експозиції судомного агента (коразол, 30 мг/кг, підшкірно) та досліджуваної сполуки (пропоксазепам, внутрішньоочеревин-

но за 30 хв до введення коразолу) протягом 30 діб. Тривале введення коразолу субсудомними дозами (25–35 мг/кг) є характерною умовою кіндлінгу, хоча окремі схеми введення варіюють від щодобового [6] до введення через кілька днів [7]. У даному дослідженні була обрана схема введення хемоконвульсанта через 2–3 доби, що поєднує зниження травматичності для тварин (у зв'язку з парентеральним шляхом введення) та можливість досягнення необхідних показників кіндлінгу.

Протягом 29 діб тваринам контрольної групи вводили коразол і реєстрували показники судомної активності. Тваринам експериментальних груп вводили у різних дозах пропоксазепам внутрішньоочеревинно за 30 хв до введення коразолу (даний спосіб введення нівелює різницю між біодоступністю), що дозволяє оцінити власне протисудомну дію пропоксазепаму в умовах кіндлінгу, який розвивається.

На підставі даних попереднього визначення протисудом-

ної дії пропоксазепаму за антагонізмом з коразолом його середня ефективна доза при одноразовому введенні становить $(0,90 \pm 0,04)$ мг/кг. Для вивчення на моделі кіндлінг-епілепсії було обрано дози 1,0 мг/кг (близька до ED_{50}), а також дози із середнім кроком 0,33 за логарифмічною шкалою — двократна ED_{50} (2,0 мг/кг) та дози у межах одного (0,6 мг/кг) і двох (0,2 мг/кг) стандартних відхилень від середньої дози, що відповідає розвитку ефекту у ~ 22 та $\sim 7\%$ тварин за даними кривої «доза-ефект». Показниками активності були кількість судомних епізодів різного типу тяжкості, а також час їхнього розвитку з моменту введення судомного агента. Ці показники реєструвались окремо для кожної тварини у групі. Судомні напади групувались за ступенем тяжкості залежно від зовнішніх проявів відповідно до стандартної шкали.

Залежно від характеру розподілу дані представлені у вигляді «середнє арифметичне \pm стандартне відхилення у вибірці» або як показники центральної тенденції — «медіана (перший \div третій квартиль)».

Відносний внесок судомних нападів різного ступеня тяжкості у загальну величину судомної готовності в кожній групі визначали як нормалізоване співвідношення суми судомних нападів кожної групи до загальної кількості судом у групі:

$$I_i = \frac{N_i}{N} \cdot 100 \%,$$

де I_i — внесок (у %) судомних нападів груп тяжкості i (1–5); N_i — кількість судомних нападів відповідної групи; N — загальна кількість судомних нападів у групі тварин.

Інтегральна характеристика розвитку стану кіндлінгу в кож-

ній експериментальній групі тварин здійснювалася з використанням індексу судом (кіндлінгу):

$$I = \frac{A + 2B + 3C + 4D + 5E}{A + B + C + D + E},$$

де A, B, C, D та E — кількість судомних нападів різного ступеня важкості для кожної тварини відповідно.

Попередня оцінка характеру розподілу кожного виду даних щодо відповідності до нормального закону розподілу проводилася з використанням показників асиметрії та ексцесу. Якщо показники даних величин не перевищували значення відповідних похибок більш ніж удвічі, як характеристику різниці використовували критерій Стюдента, а дані представляли у вигляді «середнє арифметичне \pm стандартне відхилення у вибірці». У разі значного відхилення розподілу від нормального оцінку вірогідності різниці між групами проводили з використанням методів непараметричної статистики (медіанний критерій Уїлкоксона — Манна — Уїтні), наводячи дані у вигляді «медіана (перший \div третій квартиль)» [8]. Вірогідність різниці відносних нормованих показників (внесок окремих типів судомних нападів) оцінювали методом χ^2 Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

Утворення патологічного осередку активності у головному мозку, що характеризується пароксизмальною активністю, яка не зменшується, є однією з відомих причин виникнення та розвитку епілептичних нападів. В умовах введення хемоконвульсантів основним механізмом виникнення таких осередків найчастіше є блокування процесів гальмування, на тлі

чого електрична активність, що виникає спонтанно у ЦНС або викликається зовнішніми стимулами, не блокується та переростає у патологічний процес.

Тривале введення коразолу викликає зміну щільності та чутливості глутаматних рецепторів, а також вміст цього нейротрансмітера у різних ділянках мозку (особливо у гіпокампі [9]). Поряд з глутаматними рецепторами також змінюється кількість рецепторів інозитолтрифосфату [10]. Вплив на ГАМК-залежні механізми гальмування є провідним у початкових фазах розвитку кіндлінгу та реалізується через рецепторну взаємодію (блокування активності ГАМК_A-рецепторів), тимчасом як у подальшому спостерігається одночасне збільшення вивільнення ГАМК (насамперед у гіпокампі) поряд зі зниженням чутливості рецепторів до цього медіатора. Також важливу роль у розвитку індукованої кіндлінгом судомної готовності відіграє зміна чутливості ампакінових рецепторів (рецептори α -аміно-3-гідрокси-5-метил-ізоксазол-4-пропіонової кислоти) [11].

Втрата контролю над процесами збудження та їх розповсюдження корою головного мозку зовнішньо проявляється у різних за величиною і локалізацією мимовільних скороченнях груп м'язів. При застосуванні моделі кіндлінг-епілепсії ці зовнішні прояви класифікуються (групуються) за характером ступеня тяжкості, що відображує зниження обмежувальних гальмівних функцій ЦНС.

Аналіз первинних експериментальних даних показав, що їх розподіл не може бути описаний нормальним (гаусовим) законом розподілу, оскільки переважна частина груп даних мають різні показники асимет-

рії та ексцесу (у 1,5–2,8 разу перевищують значення величин відповідних стандартних відхилень). У зв'язку з цим для відповідних даних контрольної та експериментальних груп тварин однакові значення різниці оцінювалися на підставі непараметричного критерію Уїлкоксона — Манна — Уїтні.

Слід відзначити, що нападів п'ятого (найвищого) ступеня тяжкості не спостерігалось у жодній експериментальній групі тварин, а напади четвертого ступеня тяжкості відмічалися лише у поодиноких тварин і лише у термінальні дні експерименту. Для нападів першого-третього ступеня тяжкості, однак, розраховані значення вірогідності різниці не демонструють належного рівня ($p > 0,2-0,6$), що не дає змоги зробити висновок про вірогідність впливу введених доз пропоксазепаму на розвиток судомних нападів при хронічному введенні коразолу. Тільки для показників кількості судомних нападів другого ступеня тяжкості у групі тварин, які отримували пропоксазепам дозою 2,0 мг/кг, розраховані значення вірогідності були нижче 0,05 (8-ме та 9-те введення).

Для тварин як контрольної (рис. 1, *a*), так і експериментальних груп (рис. 1, *b-d*) спостерігається зменшення латентного часу прояву судом першого ступеня тяжкості. У контрольній групі тварин та групі, що отримували пропоксазепам дозою 0,2 мг/кг, мінімальне значення латентного часу судом першого ступеня тяжкості припадає на 8–11-й день введення коразолу, що може бути розцінене як відсутність суттєвого впливу сполуки на розвиток тривалих нейродегенеративних змін.

У контрольній групі тварин до 8-го введення коразолу від-

мічається також виникнення судом третього та четвертого ступенів тяжкості, однак стабільно ці показники починають проявлятися лише після 11-го введення (див. рис. 1, *a*). В експериментальній групі тварин (0,2 мг/кг пропоксазепаму) судом третього та четвертого ступенів тяжкості проявляються пізніше (13-те введення). Поряд із цим, навіть при введенні пропоксазепаму високими дозами (1,0 та 2,0 мг/кг), спостерігаються судомні напади третього типу тяжкості (див. рис. 1, *b, c*).

Вочевидь, вплив пропоксазепаму навіть високими дозами на ГАМК-рецепторну систему не компенсує функціональних змін в інших медіаторних системах (NMDA-, аспартатна і глутаматна), що залучені до процесу розвитку кіндлінгу.

З точки зору глибини розвитку патологічного процесу кіндлінг-епілепсії, показовим також є парціальний внесок кожного типу судом у загальний судомний напад. З метою відносної оцінки зміни якісного складу судомного нападу парціальні внески кожного типу судом були визначені по відношенню до загальної суми всіх судом (рис. 2, *a-d*). Даний метод трансформації даних не тільки відображає окремий внесок кожного типу судом, але й дає уявлення щодо глибини впливу тривалого введення коразолу на баланс систем гальмування та збудження.

У тварин контрольної групи (див. рис. 2, *a*) протягом розвитку кіндлінг-стану спостерігається поступове зменшення внеску судом першого ступеня тяжкості з одночасним збільшенням репрезентації судом вищої тяжкості, що виникають внаслідок функціональних змін у ЦНС. Уже 4-те введення призводить не тільки до збільшення внес-

ку судомних нападів третьої групи, а й появи (до 3–6 %) більш тяжких компонентів. Після 6-го введення їх наявність у судомному спектрі стає постійною, хоча сумарний внесок не перевищує 6 % (див. рис. 2, *a*).

Загалом оцінка парціального внеску більш показово демонструє вплив введених доз пропоксазепаму на спектр судомного нападу (див. рис. 2, *b-d*). У спектрі судомної активності тварин, які отримували пропоксазепам дозою 2,0 мг/кг, практично не спостерігалось прояву нападів навіть другого ступеня тяжкості. Можна припустити, що пропоксазепам у цій дозі безпосередньо впливає на пригнічення розповсюдження збудження через ГАМК-ергічну систему, що компенсує активацію інших медіаторних систем.

Один з класичних параметрів, якими характеризують розвиток кіндлінг-стану, — це індекс судом (*I*), який є одночасно й нормалізованим, й усередненим показником внеску кожного типу судом у загальний стан кіндлінгу, що реєструється.

Розраховані величини судомного індексу не зазнають суттєвих змін і не перевищують величини 2,0 (рис. 3). Як у контрольній групі, так і в експериментальних групах тварин, що отримували низькі дози пропоксазепаму (0,2 та 0,6 мг/кг), даний показник не зазнає статистично значущих відмінностей та лише в групі тварин, які отримували пропоксазепам дозою 2,0 мг/кг, не спостерігається його тенденції до значного підвищення.

Загалом, аналіз первинних даних (латентний час розвитку судомних нападів, їхня кількість і ступінь тяжкості) не дозволяє однозначно зробити висновок про величину внеску

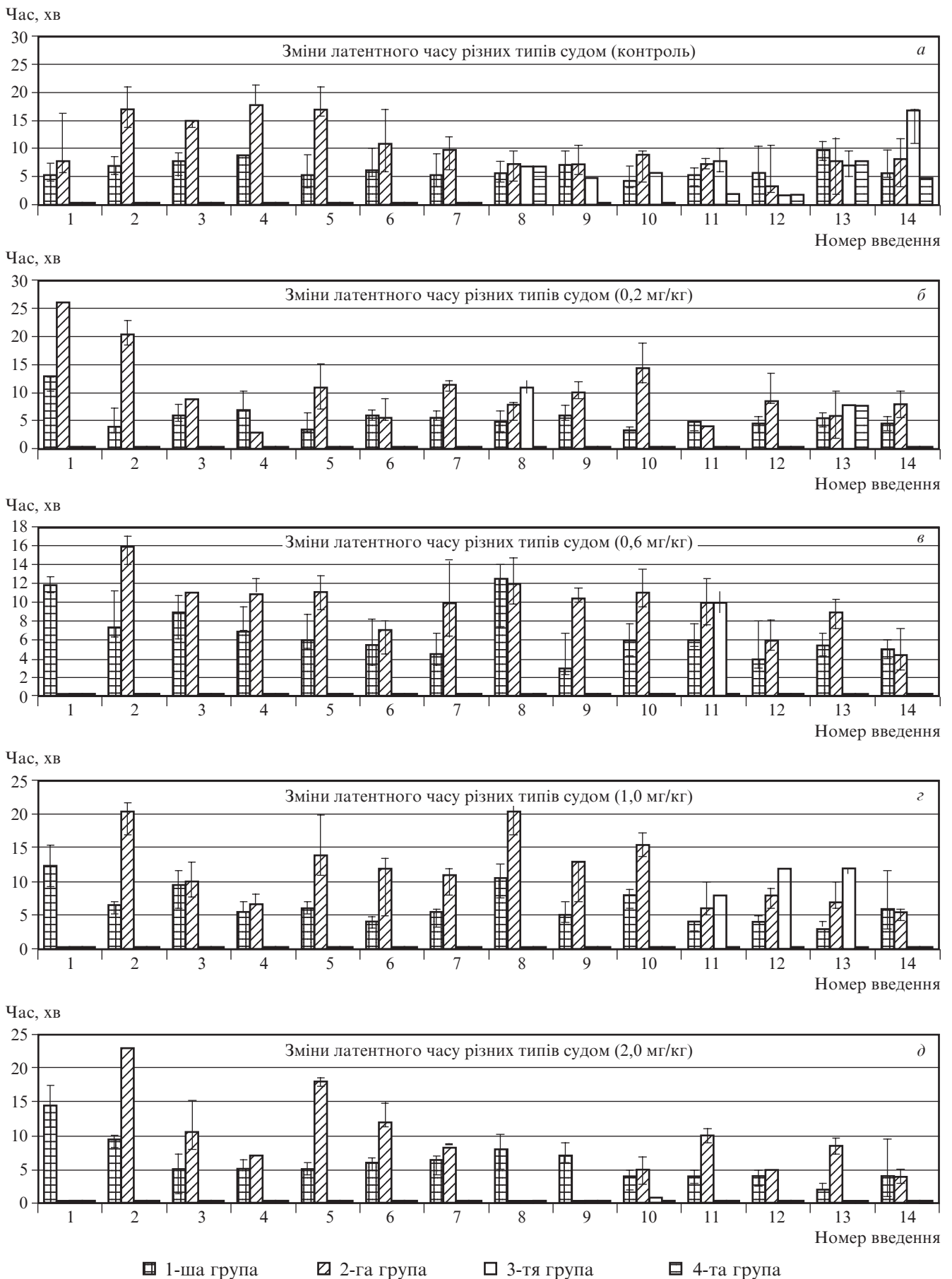


Рис. 1. Зміна латентного часу розвитку різних типів судом у контрольній групі тварин (а) та в експериментальних групах (б–д), що отримували пропоксазепам (0,2–0,6–1,0–2,0 мг/кг відповідно), медіана (перший-третій кuartиль)

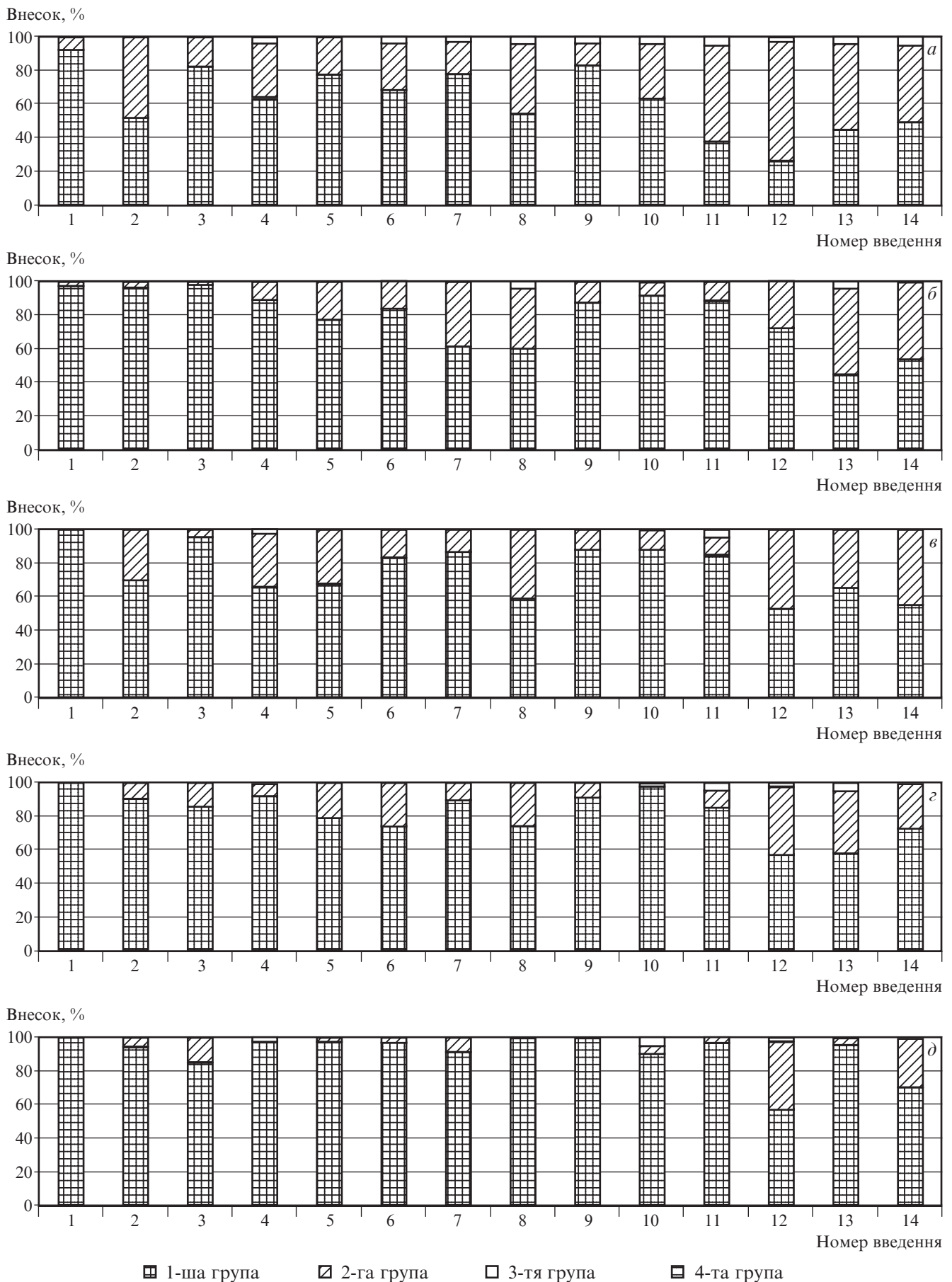


Рис. 2. Зміна парціального внеску судом різного ступеня тяжкості у загальну кількість судомного нападу мишей у контрольній групі тварин (а) та в експериментальних групах (б-д), що отримували пропоксазепам (0,2-0,6-1,0-2,0 мг/кг відповідно)

Індекс судом, I

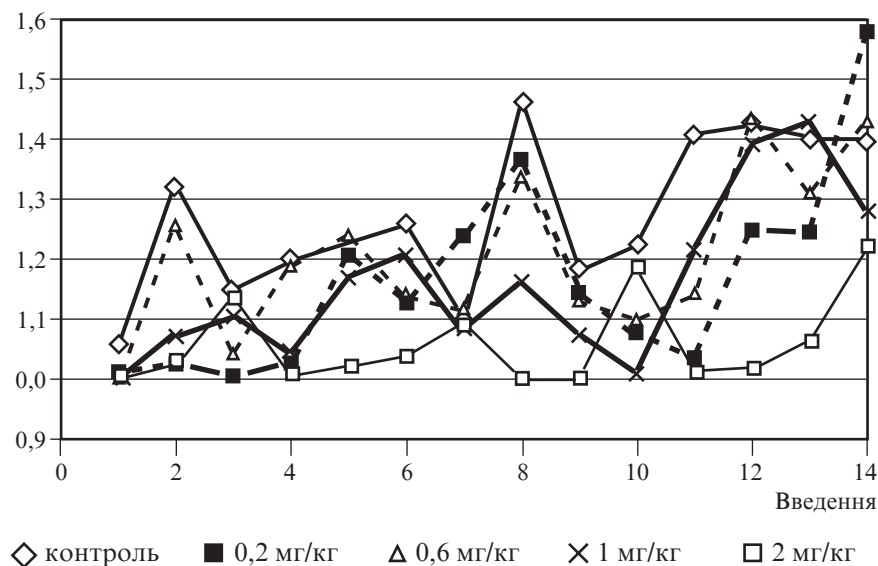


Рис. 3. Зміна величини індексу судом контрольної та експериментальних (пропоксазепам дозами 0,2–2,0 мг/кг) груп тварин у процесі розвитку кіндлінгу

пропоксазепаму, що вводиться, на гальмування розвитку кіндлінгового стану у експериментальних тварин. Однак дисперсійний аналіз цих даних у контрольній та експериментальних групах характеризує вплив сумарного фактора введених доз пропоксазепаму (0,2–2,0 мг/кг) на рівні 23 % і залише на частку неврахованих факторів близько 77 % (табл. 1). На перший погляд, це є досить низьким показником (незважаючи на статистично вірогідний результат з $p=0,002$) для сполуки, що у гострому експерименті виявила високу протисудомну дію щодо коразолу, особливо з ураху-

ванням статистично вірогідних різниць за групами судом високого ступеня тяжкості. Проте це може бути пов'язане з відсутністю впливу низьких доз пропоксазепаму, занадто високою варіабельністю контрольних значень або поєднанням факторів, що взаємно виключають один одного (наприклад, відсутність ефективності пропоксазепаму у термінальних етапах розвитку кіндлінг-стану). Сепарація комплексного фактора (сукупність доз пропоксазепаму) на окремі підгрупи й оцінка впливу кожної дози, що вводилася (порівняно з контрольною групою), дозволяють виявити підвищен-

ня впливу дози пропоксазепаму (від 11,8 до 51,9 % для доз 0,2–2,0 мг/кг). На підставі розрахованих величин внеску даних факторів можливо не тільки статистично вірогідно (для кожної окремої групи рівень вірогідності становив $<0,001$) виявити існування дозозалежного впливу пропоксазепаму, а й пояснити неможливість визначення його іншими методами аналізу даних, оскільки такий низький внесок не тільки не визначається у вигляді задовільної тенденції, але й низькі дози пропоксазепаму мають дію, що не є статистично вірогідною.

Висновки

1. При введенні коразолу (20 мг/кг, підшкірно) з інтервалами в одну добу розвиток кіндлінг-стану спостерігається при 8–11-му введенні судомного агента, що підтверджується показниками латентного часу розвитку судом і наростанням ступеня їхньої тяжкості.

2. Введення низьких доз (0,2–0,6 мг/кг) пропоксазепаму протягом періоду формування кіндлінгу не має значного протисудомного ефекту, хоча й гальмує прояв судом третього та четвертого ступеня тяжкості до 13-го введення хемоконвульсанта.

3. Високі дози пропоксазепаму (1,0–2,0 мг/кг) гальмують

Таблиця 1

Дисперсійний аналіз впливу доз пропоксазепаму на процес формування кіндлінгу у мишей

Показник	Загальний вплив	Вплив дозозалежних факторів			
		0,2 мг/кг	0,6 мг/кг	1,0 мг/кг	2,0 мг/кг
Факторна дисперсія (факторна варіанса)	1,114	0,077	0,032	0,086	0,318
Нефакторна дисперсія (групова варіанса)	0,336	0,574	0,463	0,457	0,295
Сумарна дисперсія	1,450	0,651	0,495	0,544	0,613
Внесок врахованих факторів, %	23	11,8	6,5	15,9	51,9
Внесок неврахованих факторів, %	77	88,2	93,5	84,1	48,1
Розрахований рівень вірогідності різниці, p	0,002	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Примітка. Загальний вплив — контроль та дози пропоксазепаму (0,2, 0,6, 1,0 і 2,0 мг/кг).

розвиток судом високого ступеня тяжкості; при аналізі парціального внеску окремих за тяжкістю судом у загальний судомний напад встановлено, що при високих дозах (2,0 мг/кг) практично не спостерігається прояву нападів навіть другого ступеня тяжкості.

4. За результатами дисперсійного аналізу внесок фактора дози пропоксазепаму при виявленні його протисудомної дії на моделі кіндлінг-епілепсії становить від 11,8 до 51,9 % (для доз 0,2–2,0 мг/кг).

Ключові слова: пропоксазепам, кіндлінг-епілепсія, протисудомна дія, коразол.

ЛІТЕРАТУРА

1. Данилов А. Б. Нейропатическая боль / А. Б. Данилов, О. С. Давыдов. – М. : Боргес, 2007. – 198 с.

2. Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and

their Possible Mechanisms / V. I. Pavlovsky, O. V. Tsybalyuk, V. S. Martynuk [et al.] // *Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 45, N 5/6. – P. 427–432.

3. Blommel M. L. Pregabalin: An antiepileptic agent useful for neuropathic pain / M. L. Blommel, A. L. Blommel // *Am J Health-Syst Pharm*. – 2007. – Vol. 64. – P. 1475–1482.

4. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology / C. P. Taylor, N. S. Gee, T. Z. Su [et al.] // *Epilepsy Research*. – 1998. – Vol. 29. – P. 233–249.

5. Активация ГАМК-ергической системы пропилоксипроизводным 1,4-бензодиазепина на моделях нейропатической боли и судорог / Н. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер [и др.] // *Журнал национальной академии медицинских наук Украины*. – 2016. – № 3. – С. 247–252.

6. Review on Chemical Induced Kindling Models of Epilepsy / A. Kumar, N. Sharma, M. Bhardwaj, S. A. Singh // *J Vet Med Res*. – 2016. – Vol. 3, N 3. – P. 1050–1054.

7. Ergul Erkek O. Pentylene-tetrazole Kindling Epilepsy Model / O. Ergul Erkek, O. Arihan // *Epilepsi*. – 2015. – Vol. 21, N 1. – P. 6–12.

8. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. – М. : Медицина, 1975. – 297 с.

9. Dynamic release of amino acid transmitters induced by valproate in PTZ-kindled epileptic rat hippocampus / Z. P. Li, X. Y. Zhang, X. Lu [et al.] // *Neurochem Int*. – 2004. – Vol. 44, N 4. – P. 263–270.

10. The effect of pentylene-tetrazole kindling on synaptic mechanisms of interacting glutamatergic and opioid system in the hippocampus of rats / H. Schroeder, A. Becker, G. Grecksch [et al.] // *Brain Res*. – 1998. – Vol. 811, N 1. – P. 40–46.

11. Ekonomou A. Changes in AMPA receptor binding and subunit messenger RNA expression in hippocampus and cortex in the pentylene-tetrazole-induced 'kindling' model of epilepsy / A. Ekonomou, A. L. Smith, F. Angelatou // *Brain Res Mol Brain Res*. – 2001. – Vol. 95. – P. 27–35.

Надійшла до редакції 13.10.2017

Рецензент д-р мед. наук,

проф. В. Й. Кресюн,

дата рецензії 18.10.2017

УДК 615.015:213/616-009.24

М. Я. Головенко, Л. С. Годлевський, І. П. Валіводзь, В. Б. Ларіонов, А. С. Редер, Ж. М. Цапенко

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОПОКСАЗЕПАМУ ПРОТИ АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ НА МОДЕЛІ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ

Метою роботи був аналіз протисудомної дії пропоксазепаму на моделі коразол-індукованого кіндлінгу у мишей, а також характеристики динаміки перерозподілу судом різного ступеня тяжкості.

Протягом 29 днів тваринам контрольної групи вводили коразол. Тваринам експериментальних груп — пропоксазепам (2,0, 1,0, 0,6 та 0,2 мг/кг) внутрішньоочеревинно за 30 хв до введення коразолу. Враховувалися кількість судомних епізодів різного типу тяжкості, а також час їх розвитку з моменту введення коразолу. Визначали внесок судом різного ступеня тяжкості у загальну величину судомної готовності, а також індексу судом.

Встановлено, що введення низьких доз (0,2–0,6 мг/кг) пропоксазепаму протягом періоду формування кіндлінгу не має значного протисудомного ефекту, хоча й гальмує прояв судом третього та четвертого ступеня тяжкості. Високі дози пропоксазепаму (1,0–2,0 мг/кг) гальмують розвиток судом високого ступеня тяжкості; при введенні високих доз (2,0 мг/кг) практично не спостерігається прояву нападів навіть другого ступеня тяжкості. За результатами дисперсійного аналізу внесок фактора дози пропоксазепаму на моделі кіндлінг-епілепсії становить від 11,8 до 51,9 % для доз 0,2–2,0 мг/кг.

Ключові слова: пропоксазепам, кіндлінг-епілепсія, протисудомна дія, коразол.

UDC 615.015:213/616-009.24

M. Ya. Golovenko, L. S. Godlevsky, I. P. Valivodz', V. B. Larionov, A. S. Reder, Zh. N. Tsapenko

EVALUATION OF PROPOXAZEPAM EFFICACY AGAINST ABSENCE EPILEPSY IN THE MODEL OF PENTYLENETETRAZOLE-INDUCED KINDLING

The aim of the study was the analysis of propoxazepam anticonvulsive action on the model of pentylene-tetrazole-induced kindling in mice, and various seizures redistribution dynamics characterization.

Animals of the control group were receiving pentylene-tetrazole for 29 days subcutaneously, while those of experimental groups were administered prior to it (30 min before) with propoxazepam (2.0, 1.0, 0.6 and 0.2 mg/kg) intraperitoneally. The number of different severity seizures and time of their appearing after chemoconvulsive agent administration were recorded. The contribution of varying severity seizures into the total convulsive readiness, as well as the seizure index, was determined.

It has been found that administration of propoxazepam low doses (0.2–0.6 mg/kg) in the period of kindling formation does not have a significant anticonvulsant effect, although the manifestation of third and fourth severity degree seizures was inhibited. Propoxazepam high doses (1.0–2.0 mg/kg) inhibit the development of highest severity convulsions. When high doses are administered (2.0 mg/kg), there is practically no seizure even in the second severity degree. Based on the results of the dispersion analysis, the contribution of the propoxazepam dose factor to the model of kindling epilepsy ranges from 11.8% to 51.9% (for doses of 0.2–2.0 mg/kg).

Key words: propoxazepam, kindling epilepsy, anticonvulsant effect, pentylene-tetrazole.

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

¹ Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр,

² Рівненський державний гуманітарний університет

Сучасний підхід до лікування хворих з пухлинами голови та шиї обов'язково передбачає застосування комбінованих медичних технологій [1]. Традиційний алгоритм лікувальних заходів, як правило, включає передопераційну підготовку у вигляді променевої терапії, а потім хірургічне втручання. При інших тактичних підходах опромінення проводять у післяопераційному періоді. Перевага того чи іншого підходу дискусійна, особливо важко вибрати відповідну тактику за наявності метастазів у регіональні лімфатичні вузли. Загоєння післяопераційних ран — це складний комплексний процес, який залежить від багатьох факторів [2; 3]. Перебіг ранового процесу у хворих після курсу променевої терапії має низку особливостей, що зумовлені вираженим зниженням опірності організму. Такий рановий процес характеризується пригніченням запальної реакції, сповільненням розвитку лейкоцитарного валу та відторгненням некротизованих тканин, слабкою ексудацією, появою вогнищ вторинного некрозу [4; 5].

Мета роботи — оцінити перебіг загоєння післяопераційних ран залежно від застосування променевої терапії та без неї.

Матеріали та методи дослідження

Проведено об'єктивну оцінку загоєння післяопераційних ран у 184 хворих на рак слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки з клініко-біологічної точки зору з урахуванням результатів лікування. Пацієнтів розділили на дві групи. До першої групи увійшло 79 пацієнтів, першим етапом лікування у яких було хірургічне втручання. Друга група — 105 хворих, у яких першим етапом лікування було передопераційне опромінення, а потім проводилася радикальна операція. Оцінку загоєння рани після операції здійснювали за допомогою клініко-лабораторних методів. Поза тим проводили цитологічне дослідження ексудату з рани.

Передопераційна променева терапія була виконана методом дрібного фракціонування з разовою вогнищевою дозою 2 Гр за тиждень 10 Гр з сумарною вогнищевою дозою 40–50 Гр за 4–5 тиж. Післяопераційну променеву терапію розпочинали через 2–3 тиж. після операції у тих самих дозах і режимі, як і передопераційну. Більшість пацієнтів знаходилася у III стадії — 151 (82,1%), а IV стадія діагностована у 33 (17,9%) хворих (табл. 1).

Вибір типу хірургічного втручання залежав від локалізації процесу і характеру росту пухлини.

Результати дослідження та їх обговорення

За нашими даними, загальний стан хворих другої групи на першу-четверту добу після операції оцінювався як середній ступінь тяжкості. Серед скарг переважали слабкість, біль у ділянці післяопераційної рани, слиновиділення, утруднення при ковтанні. Зі сторони основних життєво важливих органів і систем будь-яких суттєвих відхилень не спостерігалось. На цьому фоні у більшості пацієнтів протягом першого тижня температура тіла була субфебрильною. На п'яту добу вона сягала $(37,6 \pm 0,4) ^\circ\text{C}$ і не мала чіткої тенденції до зниження протягом 10 днів. У загальному аналізі крові відзначався лейкоцитоз — $(10,3 \pm 5,7) \cdot 10^9/\text{л}$, який поступово знижувався. На відміну від лейкоцитозу, швидкість осідання еритроцитів ма-

Таблиця 1
Розподіл хворих відповідно до стадії, абс. (%)

Стадія	Група спостереження	
	Перша	Друга
III	56 (70,9±5,1)	95 (90,5±2,9)
IV	23 (29,1±5,1)	10 (9,5±2,9)
Усього	79 (100)	105 (100)

ла тенденцію до збільшення від (20 ± 15) до (35 ± 17) мм/год. Стосовно локальної симптоматики належить зазначити, що в найближчі три доби після операції в усіх хворих визначався набряк тканин навколо післяопераційної рани. Більше ніж у половини клінічних спостережень відзначали гіперемію країв рани і виражену болючість при пальпації цієї зони, реєстрували трофічні порушення у вигляді крайового некрозу шкірних клаптів і мармуровий відтінок шкіри. Така симптоматика зберігалася протягом 5–7 діб, а потім поступово минала.

Суттєво важливим є той факт, що у 17 (16,2 %) пацієнтів, у яких протягом вказаного періоду після операції локального запалення не спостерігалось, розвинулася ранова інфекція. На її в'ялий перебіг вказували пастозність м'яких тканин шиї та мармуровий рисунок шкіри. Насторожувала поява крайового некрозу шкірних клаптів, який мав тенденцію до поширення. При пальпації цієї зони турбувала не стільки біль, скільки відчуття тиску та набряк обличчя, який збільшувався. Нерідко набряк слизової оболонки орофарингеальної зони набував склоподібного характеру. При вказаних симптомах неважко було запідозрити несприятливий перебіг загоєння рани. Втім, всупереч усім сподіванням, під час її зондування отримували мутний, густий вміст без специфічного запаху від 5 до 30 мл. Тканини не кровавили і мали землісто-сірий колір або вигляд «вареного м'яса». Вказані прояви посилювалися протягом 7–12 діб. При цьому збільшувалися зона некрозу і пастозність м'яких тканин.

При бактеріологічному дослідженні рани встановлено, що в кожному третьому спостереженні відразу після закінчен-

ня операції висівали епідермальний стафілокок з ентеробактеріями, синьогнійною паличкою і грибами роду *Candida*. Через тиждень спостерігався інтенсивний ріст мікроорганізмів у рані, який виявлено у 84,8 % ($n=89$). При цьому частіше відзначалася міхт-інфекція — 40,9 % ($n=43$) у вигляді асоціації вказаних бактерій. У двох спостереженнях поряд з дріжджоподібними мікроорганізмами виявлено ріст колоній пліснявої грибової флори. Саме вони виявлялися в рані при несприятливому її загоєнні, а їх кількісний показник був нижче «критичного рівня». У більшості спостережень виділена флора виявилася резистентною до таких груп антибактеріальних посередників, як захищені пеніциліни, фторхінолони, макроліди; чутливість зберігалася лише до карбопенемів і ванкоміцину.

Цитологічна картина пунктату, взятого з рани на третю добу після операції, відповідає запальному типу. У цитограмі переважали нейтрофіли, в основному за рахунок дегенеративних форм (71 ± 8 у полі зору). Серед інших клітинних форм рідко виявлялися поодинокі моноцити і лімфоцити. В поодиноких випадках визначалися фібробласти. На п'яту-сьому добу після операції цитограма набувала запально-регенеративного типу. Кількість нейтрофілів у рані зменшувалася, але спостерігалось збереження диспропорції клітин з перевагою в сторону дегенеративних форм. На цьому фоні частіше з'являлися поодинокі гістіоцити і фібробласти. Всупереч усім сподіванням, на дев'яту добу після операції в цитограмах спостерігалось збільшення кількості нейтрофільних лейкоцитів, з яких 2/3 становили зруйновані форми (67 ± 9 у полі зору). На жаль,

фібробласти і гістіоцити залишалися поодинокими, також рідко візуалізувалися колагенові волокна. Така динаміка цитограм свідчила про утримання запальної реакції в тканинах рани до двох тижнів після операції.

В'ялий перебіг запальної реакції та пролонгований перебіг регенеративних процесів у рані після операції зазвичай супроводжувалися великою кількістю післяопераційних ускладнень. Серед них формування сероми спостерігалось у 3 хворих, нагноєння рани діагностовано в 6 спостереженнях. У результаті у 3 пацієнтів утворилася глоткова нориця і ще у 3 — оростома. Крім цього, у 28 хворих розвинувся крайовий некроз шкіри, ще у 7 — разом з підшкірно-жировою клітковиною, а в 5 випадках ми спостерігали некротичні зміни в прилеглих м'язах. Ще в одного хворого на фоні гнійно-запального розплавлення тканин у зоні оперативного втручання виникла арозійна кровотеча з магістральних судин шиї, від якої він помер. Загалом після хірургічних втручань, виконаних після дистанційної гамматерапії, ускладнений перебіг ранового процесу спостерігався у 42,8 % випадків.

Як свідчать наші дані, у хворих першої групи рановий процес мав дещо інший перебіг. Якщо загальний стан пацієнтів і показники, які характеризують функціональний стан життєво важливих систем, були такі ж самі, як і у хворих другої групи, то локальна симптоматика, навпаки, суттєво відрізнялася. Температура тіла на першу добу після операції в середньому становила $(37,7 \pm 0,5)$ °С. Локально визначалися помірна болючість та інфільтрація тканин навколо післяопераційної рани. Вказані

Ранові ускладнення залежно від групи спостереження, абс. (%)

Показник	Група хворих		Усього
	Перша	Друга	
III стадія			
Кількість хворих, абс.	56	95	151
Ранові ускладнення, абс. (%)	13 (23,2±5,6)	41 (43,2±5,1)	56 (37,1±3,9)
IV стадія			
Кількість хворих, абс.	23	10	33
Ранові ускладнення, абс. (%)	7 (30,4±9,6)	5 (50,0±15,8)	12 (36,4±8,4)

клінічні симптоми зберігалися 3–4 доби після операції. Протягом цього часу в 10 (12,7 %) спостереженнях відмічено ознаки запалення у вигляді наростаючого набряку, збільшення болю в ділянці післяопераційної рани і болючість при пальпації цієї зони, знову підвищувалася температура тіла. Через 5–8 днів вказана симптоматика поступово зменшувалася.

Відповідно до вищезгаданого, у загальному аналізі крові спочатку виявляли лейкоцитоз — $(12,1 \pm 5,2) \cdot 10^9/\text{л}$ і підвищення швидкості осідання еритроцитів — (30 ± 18) мм/год, які протягом тижня набували тенденції до зниження. Подібна динаміка клінічного перебігу свідчить про те, що після операції без передопераційного опромінення якісна характеристика першої фази ранового процесу, тобто запалення, вкладалася в рамки звичних параметрів.

При бактеріологічному дослідженні на третю-п'яту добу після операції у 57 % хворих у рані визначалась мікрофлора в кількості, яка досягала критичної концентрації. У «якісному» аспекті це була, як правило, «чиста культура» у вигляді епідермального або гемолітичного стафілокока, чутлива до основних антибіотиків, які застосовуються в клінічній практиці, з групи захищених пеніцилінів, до фторхінолонів і макролідів.

На цьому фоні цитологічна картина пунктату з рани на третю добу після операції відповідала запальному типу. У цитограмах переважали сегментоядерні лейкоцити (70 ± 6 у полі зору). Серед інших клітинних елементів визначалися моноцити і лімфоцити (6 ± 1 і 189 ± 4 у полі зору відповідно). В деяких випадках візуалізувалися поодинокі фібробласти. До закін-

чення першого тижня цитограми набували запально-регенеративного типу. При цьому кількість нейтрофілів у рані зменшувалася. В свою чергу, збільшення кількості фібробластів і гістіоцитів (до $2,0 \pm 1,0$ і 6 ± 3 у полі зору відповідно) свідчило про інтенсивність репаративних процесів у рані. На дев'яту добу після операції загальна кількість нейтрофілів знижувалася до 30 ± 5 у полі зору. Серед них переважали сегментоядерні лейкоцити. На фоні сприятливого затухання запальних явищ прогресивно наростала вираженість регенеративних реакцій, про що свідчила велика кількість зрілих клітинних елементів сполучної тканини — гістіоцитів і фібробластів (6 ± 2 і 4 ± 2 у полі зору відповідно), а також поява у цитограмах колагенових волокон. Наведені дані об'єктивно свідчать про сприятливий перебіг другого періоду ранового процесу — фази регенерації.

Оцінюючи загосення післяопераційних ран в обох групах загалом встановлено, що ранові ускладнення у хворих без передопераційного опромінення мали місце лише у $(25,3 \pm 4,9)$ % ($n=20$) випадків (табл. 2).

Частота виникнення післяопераційних ранових ускладнень у пацієнтів другої групи, яким проводилося передопераційне опромінення, була ви-

щою на 18,5 % ($ВШ=2,3$; 95 % ДІ 1,22–4,35; $p=0,01$).

Незалежно від групи спостереження, статистично достовірної різниці частоти виникнення ускладнень між стадіями не виявлено ($p>0,05$). При аналізі рівня ранових ускладнень у першій і другій групах встановлено, що коли першим етапом лікування є хірургічне втручання, їхня частота зменшується на 18,5 % ($p=0,01$).

Висновок

Застосування передопераційної променевої терапії ускладнює перебіг загоєння післяопераційних ран, що, в свою чергу, свідчить про доцільність первинного проведення хірургічного втручання у хворих на рак слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки.

Ключові слова: рак слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки, ранові ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers, Version 2.* – 2017. – 206 p.
2. *Зюбрицкий Н. М.* Способы дренирования ран и их классификация / Н. М. Зюбрицкий, Р. Е. Стришка, Н. Н. Никитина // *Клінічна хірургія.* – 2015. – № 11. 2. – С. 110–112.
3. *Avishai E.* Impaired wound healing: facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and personalised medicine / E. Avishai, K. Yeghiazaryan, O. Golub-

4. *Wound healing complications with intraoperative brachytherapy for head and neck cancer: a unique form of radiation injury* / E. J. Geiger, B. A. Vasques,

5. *Іващук О. І. Випадок лікування рани передньої черевної стінки після повного курсу променевої терапії* / О. І. Іващук, В. Ю. Бодяка, І. Я. Гушул //

Надійшла до редакції 14.11.2017
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Є. Вансович,
дата рецензії 17.11.2017

УДК 617.51+617.53)-006.03-089.168.1-003.9
О. О. Галай, В. П. Марциновський
КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РАН У ХВОРИХ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Проаналізовано результати лікування 184 хворих на рак слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки з III–IV стадією, розділених на дві групи: до першої увійшло 79 пацієнтів, першим етапом лікування у яких було хірургічне втручання, а потім післяопераційна променева терапія. Друга група — 105 пацієнтів, у яких першим етапом лікування було передопераційне опромінення, а потім проводилася радикальна операція. В усіх хворих морфологічно верифіковано плоскоклітинний рак. Проведено порівняльну оцінку ранових ускладнень в обох групах залежно від послідовності виконання хірургічного і променевого методів лікування та стадії процесу. Зміна послідовності основних етапів комбінованого лікування хворих, коли променева терапія переноситься на післяопераційний період, сприяє зменшенню ранових ускладнень на 18,5 % ($p=0,01$).

Ключові слова: рак слизової оболонки порожнини рота і ротоглотки, ранові ускладнення.

UDC 617.51+617.53)-006.03-089.168.1-003.9
O. O. Halay, V. P. Martsinovsky
CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF POST-OPERATIVE WOUNDS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

It was analyzed the results of treatment of 184 patients with cancer of the oral cavity and oropharynx of III–IV stages, divided into two groups: the first group included 79 patients, where the first stage of treatment was surgery, and then adjuvant radiation therapy. The second group consisted of 105 patients. The first stage of treatment was neoadjuvant exposure and after radical surgery. All patients were verified morphologically squamous cell carcinoma. Comparative evaluation of wound complications in both groups depending on the sequence of carrying out surgery and radiation treatment and disease stages. Change of the sequence of the main stages of combined treatment of patients, when radiation therapy is transferred to the post-operative period, decreases wound complications by 18.5% ($p<0.01$).

Key words: cancer of the oral cavity and oropharynx, wound complications.

УДК 615.9:616.36-099:576.2.24:577.161.3

О. Є. Ткаченко,
А. В. Матвієнко, канд. мед. наук,
В. М. Коваленко, д-р біол. наук, проф.

МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У СІМ'ЯНИКАХ І ЕПІДИДИМІСАХ ЩУРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ, ЩО РОЗВИНУВСЯ В ЮВЕНІЛЬНОМУ ВІЦІ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Вступ

Сучасні епідеміологічні дані наочно свідчать про те, що збільшення частоти чоловічої безплідності відбувається на тлі «неінфекційних епідемій» XXI ст.: метаболічного синдрому (МС), ожиріння і цукрового діабету 2 типу, які негативно впливають на синтез і функціонування тестостерону — основного гормону, що забезпечує статеву конституцію чоловіка і його

репродуктивний потенціал [1; 2]. Проте дані наукової літератури свідчать, що особливості розвитку порушень структури та функції гонад, викликаних МС, досліджено недостатньо [3; 4]. Враховуючи, що експерименти із залученням людської популяції мають значні обмеження і в більшості випадків деякі гіпотези неможливо оцінити на матеріалі, отриманому від людей, важливим й актуальним є проведення дослідів на моделі

МС у тварин, що дозволяє забезпечити жорсткий контроль над експериментальними умовами.

Метою даної роботи було вивчення впливу МС, що розвинувся в ювенільному віці, на морфологію сім'яників і придатків щурів-самців.

Матеріали та методи дослідження

Для досліджень використовували щурят-самців, у яких щойно закінчився підсисний період (віком 3 тиж.) з початковою масою тіла 50–70 г. Тва-

рини були надані розплідником експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» й утримувалися в стандартних умовах віварію за температури 22–24 °С та відносної вологості 30–70 %, з вільним доступом до корму і води. План досліджень було розглянуто та схвалено Комітетом з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»; усі процедури, пов'язані з гуманним поводженням із тваринами та їхнім використанням в експериментах, були дотримані.

Тварин розподілено на дві групи по 10 особин у кожній: 1-ша група — контроль; 2-га група — модель МС, яку відтворювали заміною води для пиття на 10 % розчин фруктози протягом 8 тиж. [2]. Після закінчення зазначеного терміну самців під легким ефірним наркозом піддавали евтаназії дислокацією шийних хребців.

Для морфологічних досліджень брали лівий сім'яник та епідидиміс.

Гістологічний аналіз тканин сім'яників та епідидимісів здійснювали після фіксації у розчині Буена протягом 6–8 год, з подальшим видаленням пікринової кислоти шляхом промивання в 70 % етанолі та її нейтралізацією в 70 % розчині етанолу з карбонатом літію. Розчин літію карбонату в етанолі змінювали до повного вимивання пікринової кислоти з тканини. Після цього тканини зневоднювали етанолом зростаючої концентрації та занурювали у парафін [5]. Гістологічні зрізи завтовшки 6 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Гістологічні препарати вивчали і готували мікрофотографії за допомогою мікроскопа Olimpus VX41 (400 x).

Результати дослідження та їх обговорення

Процеси сперматогенезу відбуваються у сім'яних каналцях,

які складаються із сім'яного епітелію і перитубулярних тканин. Епітелій містить два основні типи клітин: соматичні та гермінативні [6]. На різних стадіях розвитку гермінативні клітини включають сперматогоніальні стовбурові клітини і диференційовані клітини, які утворюються під час і після мейозу, первинні та вторинні сперматоцити і сперматиди відповідно. Ці клітини розташовані в межах інвагінацій соматичних клітин Сертолі, з якими підтримують тісний кооперативний зв'язок [6]. Клітини Сертолі утворюють гематотестикулярний бар'єр і беруть участь у фагоцитозі, секреції тестикулярної рідини для транспорту сперматозоїдів, продукції ендокринних і паракринних речовин, залучених до регуляції сперматогенезу і секреції андрогензв'язувального білка. Крім того, вони не тільки контролюють сперматогенез, а також впливають на розвиток чоловічих гонад під час фетогенезу та після народження протягом усього препубертатного періоду [7]. Тестостерон-секретуючі клітини Лейдіга знаходяться в міжканалцевих тканинах, що оточують капіляри, і відіграють важливу роль у сперматогенезі, розвитку статевих органів і диференціації вторинних чоловічих статевих ознак. Клітини Лейдіга є поліедральними епітеліальними клітинами з одним яйцеподібним ядром, що містить від одного до трьох ядерець і багате на темно-забарвлений периферичний гетерохроматин. Ацидофільна цитоплазма має багато зв'язаних з мембраною ліпідних крапель і значну кількість гладкого ендоплазматичного ретикулума. Тестикулярні клітини Лейдіга є основним джерелом андрогенів у чоловічому організмі [8; 9].

Сперматогенез відбувається в сім'яних каналцях, і це є динамічний і метаболічно актив-

ний біологічний процес, протягом якого в результаті поступової трансформації гермінативних клітин утворюються гаплоїдні сперматозоїди. Вони мігрують з базального компартменту в напрямку просвіту каналців, долаючи гематотестикулярний бар'єр [6; 9].

Гістологічна картина гонад контрольних шурів показала, що сім'яники зовні були покриті білковою оболонкою зі щільної колагенової тканини з прошарками еластичних волокон. Білкова оболонка утворювала перегородки — септи, що поділяють сім'яник на часточки. Основою кожної часточки є пухка сполучна тканина, у масі якої розташовані елементи паренхіми.

Усередині каналців на базальній мембрані розміщені сусуптентоцити (клітини Сертолі) та клітини сперматогенного ряду на різних стадіях диференціювання. У каналцях спостерігався активний сперматогенез. На власній оболонці звивистих каналців розміщувалася значна кількість сперматогоній: дрібних клітин з інтенсивно базофільними ядрами. Серед сперматогоній часто траплялися мітози. Глибше в просвіт каналця були розташовані сперматоцити першого та другого порядку. Вони були більших розмірів з кулястими ядрами, заповненими глибокими хроматину. Далі розміщувалися сперматиди та спермії. Строма складалася з пухкої сполучної тканини, у ній розміщувалися клітинні елементи, що були представлені інтерстиціальними клітинами (Лейдіга), у ядрах яких помітні дрібні зерна хроматину. В інтерстиціальній тканині не спостерігалось збільшення сполучнотканинних волокон і клітинних елементів, не відмічалось гемодинамічних порушень та ознак запальної реакції.

Дослідження мікроструктури сім'яників у тварин, що спо-

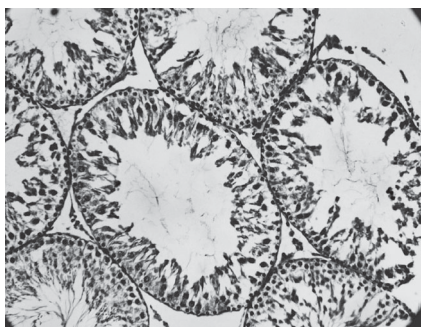


Рис. 1. Сім'яний каналець розширений, потоншений гермінативний епітеліальний шар, місцями відсутні сперматогонії. Тварина протягом 2 міс. споживала 10 % розчин фруктози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

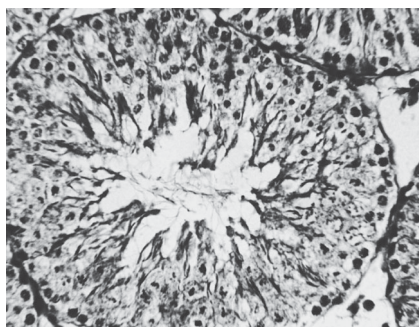


Рис. 2. Осередково дистрофічно змінені статеві клітини, деякі сперматоцити в стані апоптичної загибелі. Тварина протягом 2 міс. споживала 10 % розчин фруктози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

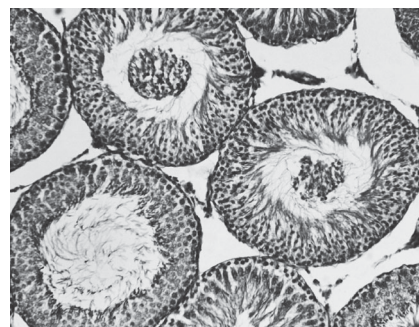


Рис. 3. Сім'яні каналці з десквामованим сперматогенним епітелієм. Тварина протягом 2 міс. споживала 10 % розчин фруктози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

живали 10 % розчин фруктози, показало наявність як патологічно незмінених каналців, так і таких, що зазнали змін. У незмінених каналцях шар гермінативного епітелію був доволі широкий. У статевих клітинах не відмічалось дистрофічних змін.

Одночасно виявлялися каналці з розпущеним і потоншеним шаром гермінативного епітелію, зменшувалася кількість сперматогоній та сперматоцитів (рис. 1). В окремих каналцях спостерігалися дистрофічно змінені сперматоцити, клітини яких не мали чітких меж, ядерна оболонка була слабо вираженою. У деяких сперматоцитах першого порядку великі хроматинові глибоки розміщувались маргінально в ядрі, інтенсивно забарвлювалися гемато-

ксиліном, що є ознакою апоптичної загибелі клітини (рис. 2).

У просвіті деяких каналців виявлялися десквамовані статеві клітини, серед яких траплялися дистрофічно змінені сперматоцити першого порядку і незначна кількість сперматозоїдів (рис. 3).

При мікроскопічному дослідженні придатків сім'яників контрольних тварин виявлялися каналці різних розмірів і форми, розділені між собою прошарками пухкої сполучної тканини з помірно повнокровними судинами. Стінка каналців придатка була вистелена незмінним дворядним епітелієм, представленим високим призматичним і частково низьким кубічним епітелієм. В епітеліоцитах містилися кругле ядро з дрібними гранулами хромати-

ну і одне ядерце, що добре забарвлювалися гематоксиліном. Епітеліальний шар був оточений волокнистою власною оболонкою. Просвіт каналців широкий і заповнений значною кількістю сперматозоїдів (рис. 4).

У тварин, які отримували 10 % розчин фруктози, більшість каналців придатків сім'яників суттєво не відрізнялася від таких у контролі (рис. 5).

Водночас у деяких щурів осередково, у незначній кількості каналців епідидимісів виявлялися дистрофічно змінені епітеліальні клітини (рис. 6). Якщо у контрольних тварин епітелій, що вистилав каналці, був дворядним призматичним, високим, з круглими ядрами, то у дослідних тварин у каналцях переважав однорядний плоский

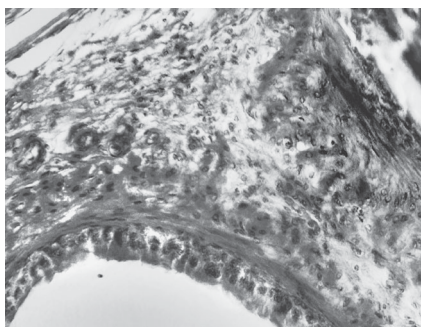


Рис. 4. Епітеліальна вистілка каналців придатка сім'яника не змінена. Контрольна тварина. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

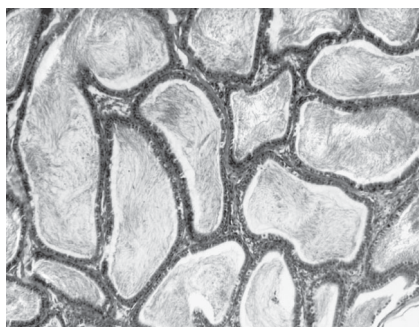


Рис. 5. Структура каналців придатка сім'яника не змінена. Тварина протягом 2 міс. споживала 10 % розчин фруктози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$

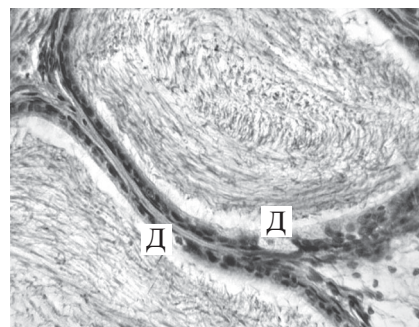


Рис. 6. Поодинокі дистрофічно (Д) змінені епітеліальні клітини. Тварина протягом 2 міс. споживала 10 % розчин фруктози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$

епітелій з гіперхромними витягнутими ядрами.

Отже, згідно з морфологічними даними, розвиток МС в ювенільному віці призводив до порушень у формуванні сперматогенного епітелію та дистрофічних змін придатків сім'яників.

Висновок

Отримано нові важливі дані стосовно порушень морфологічної структури сім'яників та їхніх придатків за умов індукції МС у ювенільному віці. Результатом цього може бути порушення процесів сперматогенезу та кількісних і якісних (рухливості й здатності до запліднення) показників стану сперматозоїдів. Наведені результати поглиблюють розуміння особливостей формування чоловічої репродуктивної системи за певних патологічних станів і створюють підґрунтя для подальших досліджень та розробки ефективних методів профілак-

тики й лікування чоловічої безплідності, викликаної МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, чоловіча безплідність, сім'яники.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ebrahimi F.* Metabolic syndrome and hypogonadism-two peas in a pod / F. Ebrahimi, M. Christ-Crain // *Swiss Med. Wkly.* – 2016. – Vol. 146. – P. w142832016.
2. *Fernandez-Miro M.* Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus / M. Fernandez-Miro, J. J. Chillaron, J. Pedro-Botet // *Medicina Clinica (English Edition).* – 2016. – Vol. 146, № 2. – P. 69–73.
3. *Association of Male Infertility to Metabolic Syndrome and Other Related Disorders* / S. Kumar, D. Agrawal, K. Sharma, T. R. Swain // *Journal of Integrative Nephrology and Andrology.* – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 107–116.
4. *(-)-Epicatechin mitigates high fructose-associated insulin resistance by modulating redox signaling and endoplasmic reticulum stress* / A. Bettaieb, M. A. Vazquez Prieto, C. Rodriguez Lanzi [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2014. – Vol. 72. – P. 247–256.

5. *Creasy Fixation of Testes and Eyes Using a Modified Davidson's Fluid: Comparison with Bouin's Fluid and Conventional Davidson's Fluid* / J. R. Latendresse, A. R. Warbritton, H. Jonassen, D. M. Creasy // *Toxicologic Pathology.* – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 524–533.

6. *Meistrich M. L.* Assessment of spermatogenesis through staging of seminiferous tubules / M. L. Meistrich, R. A. Hess // *Spermatogenesis: Methods and Protocols.* – 2013. – P. 299–307.

7. *Eddy E. M.* Reply to Chen and Liu: Role of GDNF from peritubular myoid cells in the testis stem cell niche / E. M. Eddy, L. Y. Chen // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2016. – Vol. 113, № 17. – P. E2353–E2353.

8. *Li X.* Regulation of seminiferous tubule-associated stem Leydig cells in adult rat testes / X. Li, Z. Wang, Z. Jiang, // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2016. – Vol. 113, № 10. – P. 2666–2671.

9. *Junqueira L.* The male reproductive system / L. Junqueira, J. Carneiro // *In Basic histology.* – N. Y. : McGraw Hill Companies, 2003. – P. 431–447.

Надійшла до редакції 14.11.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 15.11.2017

УДК 615.9:616.36-099:576.2.24:577.161.3

О. Є. Ткаченко, А. В. Матвієнко, В. М. Коваленко
МОРФОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У СІМ'ЯНИКАХ І ЕПІДИДИМИСАХ ЩУРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ, ЩО РОЗВИНУВСЯ В ЮВЕНІЛЬНОМУ ВІЦІ

Сучасні епідеміологічні дані наочно свідчать про те, що збільшення частоти чоловічої безплідності відбувається на тлі «неінфекційних епідемій» XXI ст.: метаболічного синдрому (МС), ожиріння і цукрового діабету 2 типу, які негативно впливають на синтез і функціонування тестостерону — основного гормону, що забезпечує статево конституцію чоловіка і його репродуктивний потенціал. Метою даної роботи було вивчення впливу МС, що розвинувся у ювенільному віці, на морфологію сім'яників і придатків у щурів-самців. Показано, що у сім'яниках щурів з МС був розпушений та потоншений шар гермінативного епітелію, зменшувалася кількість сперматогоній і сперматоцитів. В окремих канальцях спостерігалися дистрофічно змінені сперматоцити й ознаки апоптичної загибелі клітин. У просвіті канальців виявлялися десквамовані статеві клітини, серед яких траплялися дистрофічно змінені сперматоцити першого порядку і незначна кількість сперматозоїдів. У канальцях епідидимісів також виявлялися дистрофічно змінені епітеліальні клітини. Таким чином, розвиток МС в ювенільному віці призводив до порушень у формуванні сперматогенного епітелію та дистрофічних змін придатків сім'яників. Наведені результати створюють підґрунтя для подальших досліджень і розробки ефективних методів профілактики та лікування чоловічої безплідності, викликаної МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, чоловіча безплідність, сім'яники.

UDC 615.9:616.36-099:576.2.24:577.161.3

О. Ye. Tkachenko, A. V. Matvienko, V. M. Kovalenko
MORPHOLOGICAL ABNORMALITIES IN TESTES AND EPIDIDYMISES OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME DEVELOPED IN THE JUVENILE AGE

Modern epidemiological data clearly show that the increase in the incidence of male infertility occurs on the background of the “non-infectious epidemics” of the 21st century: metabolic syndrome (MS), obesity and type 2 diabetes, which have a negative effect on the synthesis and functioning of testosterone, a major hormone ensures male sexual constitution and reproductive potential. The purpose of this work was to study the effect of MS developed in juvenile age, on the morphology of testicles and epididymises of male rats. Animals (3 weeks age) were divided into 2 groups of 10 each. We have shown that in testes of rats with MS germinal epithelium was diluted and thin, and the number of spermatogonia and spermatocytes decreased. In some tubules dystrophically altered spermatocytes and signs of apoptotic death of cells were observed. Exfoliated germ cells were present in the lumen of the tubules, among which there were dystrophically altered first order spermatocytes and spermatozoa in small number. Dystrophically altered epithelial cells were detected also in epididymises' tubules. Thus, the development of MS in the juvenile age led to disorders in the formation of spermatogenic epithelium and dystrophic changes in the testicles. The presented results provide the basis for further research and development of effective methods of prevention and treatment of male infertility caused by MS.

Key words: metabolic syndrome, testes, epididymises, rats.

УДК 618.173:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.36-078

Т. С. Бутова

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕЧІНКИ ТА РІВНІ ЕСТРАДІОЛУ ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*Харківський національний медичний університет,
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна*

Останнім часом чимало уваги приділяється вивченню артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД), проте залишається досить багато невирішених актуальних питань. У ХХІ ст. неухильне зростання захворюваності на ЦД 2 типу і частоти виникнення АГ викликає занепокоєння серед світової медично-наукової спільноти. Нині ЦД 2 типу, що є тяжким прогресуючим хронічним захворюванням, часто поєднується з АГ, яка ускладнює перебіг постменопаузального періоду більш ніж у 50 % жінок [1; 2].

Наявність у пацієнта цих хвороб знижує якість життя, призводить до ранньої інвалідизації і передчасної смерті [3].

Менопауза — це природний біологічний процес, що характеризується згасанням функції яєчників і, як наслідок, зниженням рівня естрогенів, зокрема найактивнішого з них — 17 β -естрадіолу [4]. Зміни в організмі жінки після настання менопаузи впливають на функціонування багатьох органів, а саме: серця, судин, печінки, мозку, кісток [5]. Водночас статеві гормони

зазнають метаболізму у печінці завдяки діяльності численних ферментів. Таким чином, залучаючись до патологічного процесу, печінка стає не тільки органом-мішенню, а й сама підсилює метаболічні порушення [6].

Зважаючи на велику кількість хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), у літературі добре висвітлено взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НАЖХП з жіночою статтю, ожирінням, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, збільшенням активності АЛат, ЦД 2 типу, АГ [7–9].

Мета нашого дослідження — оцінка рівня естрадіолу та активності функціональних показників печінки у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2 типу в постменопаузі.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 106 жінок, які перебували на лікуванні в ендокринологічному та кардіологічному відділеннях КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини ката-

строф» Харкова. Згідно з вимогами Гельсінської декларації та чинного законодавства України з питань біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»), перед включенням у наше дослідження усі пацієнтки були письмово ознайомлені з метою, завданням, етапами, медичними процедурами дослідження та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Обстежені жінки перебували в ранній природній постменопаузі, не мали тяжких супровідних нефропатій, гострих серцево-судинних захворювань, порушень мозкового кровообігу, гострих запальних і загострення хронічних запальних захворювань, онкологічної патології, токсичних та вірусних гепатитів, алергічних реакцій, шкідливих звичок (тютюнової та алкогольної залежності), а також не скаржилися на функціонування печінки та шлунково-кишкового тракту.

Пацієнтки були розподілені на групи: до I входили хворі на цукровий діабет 2 типу (30 пацієнток); до II — хворі на АГ 2–3-го ступеня (34 пацієнтки); до III — хворі на АГ 2–3-го ступеня та ЦД 2 типу (42 пацієнтки).

У результаті нашого дослідження більш виражені зміни функціональних показників печінки спостерігалися у хворих III групи, яку в подальшому було поділено на IIIA (20 пацієнток) та IIIB (22 пацієнтки). Жінкам IIIB групи до основного лікування додали α -ліпоєву кислоту (АЛК) дозою 600 мг 1 раз на добу терміном 3 міс. У діабетології АЛК використовується як гепатопротектор і метаболічний препарат. Ефективність лікування між IIIA та IIIB групами оцінювали через 3 міс. від початку проведення дослідження. Групи були статистично порівнювані за всіма ознаками.

До групи контролю входила 31 жінка у ранній природній постменопаузі з відсутністю ендокринних захворювань, нормальним артеріальним тиском та рівнем глікозильованого (глікованого) гемоглобіну $HbA_{1c} < 6\%$.

Характеристика обстежених пацієнток, згідно з дослідними групами, наведена у табл. 1, 2. На момент обстеження пацієнтки, які хворіли на ЦД 2 типу, перебували в стадії субкомпенсації, стані субоптимального глікемічного контролю ($HbA_{1c} < 7,5\%$). Жінки з АГ мали рівень глікозильованого (глікованого) гемоглобіну $HbA_{1c} < 6\%$. Групи були порівнювані за віком, часом настання менопаузи, тривалістю постменопаузального періоду, індексом маси тіла (ІМТ). Замісної гормональної та гіполіпідемічної терапії пацієнтки до госпіталізації та включення у дослідження не отримували. Протягом лікування у стаціонарі пацієнткам призначено терапію в індивідуаль-

но підібраних дозах згідно з чинними клінічними протоколами (метформін, розувастатин, лозартан).

Вік обстежених пацієнток варіював у діапазоні 45–60 років. Дані про вік настання природної менопаузи і тривалість періоду постменопаузи отримали зі слів пацієнток. Тривалість постменопаузального періоду від 2 до 6 років. Усім пацієнткам визначали вміст фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у сироватці крові імуноферментним методом з використанням набору реактивів для імуноферментного дослідження фірми «ХЕМА» (Російська Федерація). Менопаузу діагностували при рівні ФСГ більше 25 МО/мл. Вікові показники пацієнток досліджуваних груп наведено у табл. 1.

Зріст і масу тіла пацієнток вимірювали натще, ІМТ розраховували за допомогою формули Адольфа Кетле:

$$ІМТ = m \text{ (кг)} / h^2 \text{ (м}^2\text{)},$$

де m — маса тіла людини у кілограмах; h — зріст людини у метрах.

Отримані антропометричні дані, значення ІМТ інтерпретували відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали відповідно до класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 2006; наказ МОЗ України № 1118 від 22.12.2012 р.) [10].

Верифікацію АГ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства з ведення артеріальної гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013) [11], рекомендацією Української асоціації кардіологів (2008) [12] та наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Стадію АГ визначали за класифікацією, розробленою експертами ВООЗ (1963–1993), прийнятою в Україні згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.1992 р. і рекомендованою до подальшого застосування.

Рівень естрадіолу в сироватці венозної крові вимірювали імуноферментним способом з використанням набору для імуноферментного дослідження фірми «ХЕМА» (Російська Федерація). Функціональні показни-

Таблиця 1
Вікові показники жінок у досліджуваних групах, років, $M \pm m$

Група	Показник, років		
	Вік	Вік настання природної менопаузи	Тривалість постменопаузи
I (хворі на ЦД)	51,43±0,97	47,53±1,02	3,90±0,25
II (хворі на АГ)	53,36±0,82	49,26±0,91	4,11±0,24
III (хворі на ЦД та АГ)	52,05±0,74	47,79±0,73	4,26±0,21
Контроль	53,77±0,81	49,23±0,86	4,54±0,22

Таблиця 2
Антропометричні дані хворих за групами, $M \pm m$

Група	Показник		
	Зріст, м	Маса, кг	Індекс маси тіла, кг/м ²
I (хворі на ЦД)	1,670±0,015	68,57±1,53	23,67±0,58
II (хворі на АГ)	1,67±0,016	69,09±1,80	24,18±0,64
III (хворі на ЦД і АГ)	1,65±0,011	68,88±1,52	24,50±0,52
Контроль	1,65±0,016	68,77±1,45	24,65±0,60

ки печінки — аланін-амінотрансферази (АлАТ), аспатрат-амінотрансферази (АсАТ) визначали ферментативним методом. За результатами ультразвукового дослідження у жінок не було виявлено патології з боку печінки та жовчного міхура.

Результати досліджень статистично обробляли за допомогою карти хворого, адаптованої для обробки за програмою Microsoft Excel. Достовірність різниці показників визначали з використанням t-критерію Стюдента. Різниця вважалася достовірною при значенні t-критерію, що відповідало 95 % ($p < 0,05$). Існування лінійної залежності між показниками аналізували за допомогою розрахунку коефіцієнта парної кореляції Пірсона (r) [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Естрадіол має чималий вплив на серцево-судинну систему. У постменопаузальному періоді життя жінки рівень естрадіолу фізіологічно знижується. При порівнянні показника рівня естрадіолу в крові з нормою, вказаною в інструкції набору, ми спостерігали його зниження в усіх групах і щодо здорових донорів.

При порівнянні показника естрадіолу в крові хворих на ЦД 2 типу (I група) не спостерігалася достовірної різниці з групою контролю ($p > 0,05$). Втім, якщо у I групі не було статистично значущої різниці порівняно з групою контролю, то при порівнянні щодо показника у пацієнтів II групи (хворі на АГ 2–3-го ступеня) з групою контролю спостерігалася достовірна різниця. У III групі (хворі на ЦД 2 типу та АГ 2–3-го ступеня) рівень естрадіолу був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у II групі (хворі на АГ 2–3-го ступеня) (табл. 3).

При відповідних змінах рівня естрадіолу у венозній крові

ми спостерігали зміни функціонального стану печінки (табл. 4). Показники АлАТ і АсАТ були не достовірними між II групою та групою відносно здорових донорів ($p > 0,05$). При цьому ми виявили статистично значущі зміни АлАТ, АсАТ у хворих жінок I, III та контрольної груп, де дані показники були вищими у хворих жінок. Відповідно до даних змін АлАТ і АсАТ, зафіксована достовірно значуща різниця між групами хворих жінок ($p < 0,05$), де ЦД 2 типу слугував індуктором підвищення показників.

Середні значення функціональних показників стану печінки не виходили за межі референтних значень при порівнянні з групою контролю ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність клініко-лабораторних синдромів ураження печінки.

За даними ультразвукового дослідження у пацієток III групи спостерігалася підвищення ехогенності печінки. При вивченні функціональної активності печінки на початку дослідження у хворих IIIA та IIIB груп показники амінотрансфераз були не достовірними між даними групами. Після проведеного тримісячного лікування АЛК у IIIB групі ми спостерігали достовірне відновлення даних показників ($p < 0,05$), що не відмічалася у IIIA групі,

де показники через 3 міс. були статистично не значущими. При порівнянні рівнів амінотрансфераз між IIIA та IIIB групами, після проведеного тримісячного спостереження, ми реєстрували достовірно нижчі ($p < 0,05$) показники амінотрансфераз у IIIB групі, ніж у IIIA (див. табл. 4).

Висновки

У жінок, хворих на АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу, у постменопаузальному періоді спостерігаються порушення АлАТ, АсАТ на тлі достовірних змін естрадіолу у венозній крові. Цукровий діабет негативно впливає на функціональний стан печінки у постменопаузальному періоді життя жінки.

Додавання до стандартного лікування метаболічної терапії, а саме тримісячного курсу лікування АЛК у хворих жінок у постменопаузі з поєднаною патологією (АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу), достовірно стабілізує амінотрансферази крові та виявляє гепатопротекторну дію у даній когорті хворих.

Перспективи подальших досліджень. Розуміння процесів, що відбуваються в організмі під час менопаузи, дозволить розробити нові підходи до лікування та вдосконалити медичну допомогу жінкам даного вікового періоду. Наше досліджен-

Таблиця 3

Показники естрадіолу і амінотрансфераз у групах на початку дослідження, $M \pm m$

Група	Естрадіол, пг/мл	АлАТ, ОД/л	АсАТ, ОД/л
I (хворі на ЦД 2 типу), n=30	52,34±1,15*	27,15±2,82**	31,01±2,30**
II (хворі на АГ 2–3-го ступеня), n=34	41,36±1,16**	18,48±1,47#	21,81±1,83#
III (хворі на ЦД 2 типу та АГ 2–3-го ступеня), n=42	31,82±1,69*°	38,01±1,76*°	39,41±1,72*°
Контроль, n=31	55,30±1,51	18,87±1,87	21,03±1,76

Примітка. Розбіжності достовірні ($p < 0,05$) при порівнянні: * — з відносно здоровими донорами (контрольна група); ** — між I та II групами; ° — між I та III групами; # — між II та III групами.

Таблиця 4

Показники естрадіолу та амінотрансфераз у групі хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет, М±m

Показник	Група	
	ША, n=20	ШБ, n=22
Естрадіол, пг/мл	34,69±2,54	29,20±2,16
На початку обстеження, ОД/л		
АлАТ	36,50±2,47	39,39±2,52
АсАТ	37,44±2,35	41,20±2,47
Через 3 міс., ОД/л		
АлАТ	38,93±2,41	26,30±1,91*
АсАТ	35,45±2,16	27,83±2,05*

Примітка. ША — хворі на ЦД 2 типу та АГ 2–3-го ступеня; ШБ — хворі на ЦД і АГ, які приймали гепатопротектор; * — різниця достовірна між показником на початку дослідження та через 3 міс. лікування ($p < 0,05$).

ня дає змогу відокремити групу ризику з розвитку артеріальної гіпертензії у жінок в постменопаузі, використовуючи дані рівнів естрадіолу й амінотрансфераз.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, естрадіол, АлАТ, АсАТ, постменопауза, α -ліпоєва кислота.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кабалава Ж. Д. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж. Д. Кабалава. – М. : Медицина. – 1999. – 234 с.
2. Kleiser B. Ischemic stroke / B. Kleiser, B. Widder // Neurologk therapy. – 2005. – Vol. 1. – P. 393–412.
3. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group // Lancet. – 1999. – Vol. 354, N 9179. – P. 617–621.
4. Greendale G. A. The menopause / G. A. Greendale, N. P. Lee, E. R. Arriola // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 571–580.
5. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study / R. C. Thurston, K. Sutton-Tyrrell, S. A. Everson-Rose [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 12. – P. 1234–1240.
6. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 722–728.
7. Кособян Е. П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е. П. Кособян, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение. – 2010. – № 1. – С. 55–64.
8. Мельниченко Г. А. Распространенность НАЖБП при ожирении и ее

взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеєва, М. В. Мавєвська // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 2. – С. 45–53.

9. Звягинцева Т. Д. Неалкогольная жировая болезнь печени: маркеры ранней диагностики фиброза / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глушенко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т. 1, № 4 (104). – С. 132–136.

10. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // Obesity Facts. – 2008. – Vol. 1, N 2. – P. 106–116.

11. Журавлева Л. В. Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (32). – С. 22–24.

12. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / укл. Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.]. – 4-те вид. – К. : ННЦ Інститут кардіології України ім. М. Д. Стражеска, 2012. – 53 с.

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

Надійшла до редакції 25.09.2017

Рецензент доц. В. М. Бондар,
дата рецензії 9.10.2017

UDK 618.173:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.36-078
Т. С. Бутова

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕЧІНКИ ТА РІВНІ ЕСТРАДІОЛУ ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

У жінок, хворих на артеріальну гіпертензію 2–3-го ступеня, цукровий діабет 2 типу та поєднану патологію (АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу), у постменопаузальному періоді життя спостерігаються порушення функціональних показників печінки на тлі достовірного зниження концентрації естрадіолу у венозній крові. Естрадіол можна вважати прогностичним гормональним маркером порушення функціонального стану печінки у жінок в постменопаузі. Цукровий діабет негативно впливає на функціональний стан печінки у постменопаузальному періоді життя жінки. При лікуванні таких хворих необхідно враховувати показники АлАТ, АсАТ та рівень естрадіолу з метою відповідної корекції функціонального стану печінки.

Тримісячний курс лікування α -ліпоєвою кислотою у жінок в постменопаузі, хворих на АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу, достовірно знижує активність функціональних показників печінки, виявляє гепатопротекторну дію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, естрадіол, АлАТ, АсАТ, постменопауза, α -ліпоєва кислота.

UDC 618.173:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.36-078
T. S. Butova

CHANGE OF FUNCTIONAL INDICATORS OF LIVER AND ESTRADIOL LEVEL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

In women with AH of 2–3 degrees, type 2 DM and combined pathology (AH 2–3 degrees and type 2 diabetes), in the postmenopausal period of life, there are violations of AlAT, ASAT, with a significant change in estradiol in venous blood. Estradiol can be attributed to the prognostic hormonal marker of a disturbance of the functional state of the liver in postmenopausal women. DM has a negative effect on the functional state of the liver in the postmenopausal period.

In the treatment of women with AH of 2–3 grades and type 2 DM and with combined pathology (AH 2–3 degrees and type 2 DM) in the postmenopausal period, it is necessary to take into account the parameters of AlAT, AsAT and estradiol level, with the purpose of appropriate correction of the functional state of the liver.

A three-month course of treatment with α -lipoic acid in patients with 2–3-grade AH and type 2 DM in postmenopausal women reliably stabilizes blood aminotransferases, has hepatoprotective effects in this cohort of patients.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, estradiol, ALT, AsAT, postmenopause, α -lipoic acid.

ОЦІНКА ПОВЕРХНІ ТВЕРДИХ ТКАНИН ПІСЛЯ ДЕБОНДИНГУ НЕПРЯМИХ РЕСТАВРАЦІЙ ФРОНТАЛЬНОЇ ГРУПИ ЗУБІВ

НМАПО імені П. Л. Шупика, Інститут стоматології, Київ, Україна

Вступ

Актуальною проблемою естетичної стоматології сьогодні є дебондинг керамічних вінірів, який може проводитися при неправильному позиціюванні конструкцій під час їхньої фіксації, а також при ускладненнях, які виникають під час даного виду мікропротезування. Основною метою процедури дебондингу є видалення виключно вініра без ушкодження твердих тканин зуба. Особливою проблемою є видалення найглибших шарів реставрації, які безпосередньо прилягають до твердих тканин, адже дуже важко розпізнати межі між керамікою, цементом та емаллю/дентином зуба [1–3].

У сучасній стоматології для зняття ортопедичних конструкцій застосовують традиційний (за допомогою ротаційних інструментів) і лазерний дебондинг. Промінь лазера проникає через кераміку та гідролізує молекули води, які знаходяться в цементі, унаслідок чого відбувається відшарування кераміки від твердих тканин зуба [4].

Видалення вінірів за допомогою лазерної енергії — дуже ефективний метод, проте результат здебільшого визначається товщиною самої конструкції, адже що товстіша кераміка, то важче лазерному променю досягти цементу, матеріалом і технологією виготовлення вініра. Як відомо, Er:YAG- та

Er,Cr:YSGG-лазери можуть вибірково видаляти полімерний цемент завдяки його високій здатності поглинати лазерний промінь, не ушкоджуючи при цьому здорові тканини зуба. Механізм лазерного дебондингу ґрунтується на тепловій та фотоабляції. Активним середовищем служить вода, що міститься у композитному цементі. Унаслідок фотомеханічної дії на воду спостерігається її нагрівання та мікрровибухи, а згодом і випаровування.

Під час випромінювання відбувається негайне розчинення органічних компонентів цементу, що призводить до зміни його об'єму та руйнування. Композитний цемент абсорбує лише частину Er:YAG лазерної енергії, кількість якої залежить від типу кераміки, її товщини та складу. Коли відбувається достатня абляція цементу, реставрація відокремлюється від твердих тканин зуба цілою або окремими частинами, що залежить від її опору на стискування [5].

Метою нашого дослідження було оцінити поверхню твердих тканин після дебондингу непрямих реставрацій фронтальної групи зубів.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводилися на базі кафедри стоматології Інституту стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика. В експерименті *in vitro* використовувались інтактні

фронтальні зуби людей однієї вікової категорії (25–40 років), видалені за медичними показаннями, які не мали на вестибулярній поверхні коронки сколенень, макро- та мікротріщин, каріозного процесу тощо. Для підтримання природних властивостей зуби зберігались у 0,1 % водному розчині тимолу не більше двох тижнів при температурі +4 °С у захищеному від сонячних променів місці. Для забезпечення однакових умов експерименту в зуботехнічній лабораторії виготовлялися керамічні вініри з літій-дисилікатної кераміки IPS e.max CAD та польвошпатової кераміки VITABLOCS Mark II за технологією фрезерування, товщина яких у середньому становила (0,5±0,5) мм. Також у САМ-системі було враховано однакову товщину цементного зазору фіксаційного цементу світлового типу фіксації Variolink Veneer, Ivoclar Vivadent, яка становила 12 мк.

Згідно з методом зняття керамічних вінірів, були створені такі групи:

1-ша група (контрольна) — зняття керамічних вінірів з використанням турбіни та ротаційних інструментів (24 вініри): 1А підгрупа — виготовлених із польвошпатової кераміки VITABLOCS Mark II; 1Б підгрупа — виготовлених із літій-дисилікатної кераміки IPS e.max CAD.

2-га група — зняття вінірів з використанням твердотілого

лазера Er:YAG (32 заготовки): 2А підгрупа — виготовлених із польвошпатової кераміки VITABLOCS Mark II; 2Б підгрупа — виготовлених із літій-дисилікатної кераміки IPS e.max CAD.

3-тя група — зняття вінірів з використанням твердотільного лазера Er,Cr:YSGG (34 заготовки): 3А підгрупа — виготовлених із польвошпатової кераміки VITABLOCS Mark II; 3Б підгрупа — виготовлених із літій-дисилікатної кераміки IPS e.max CAD.

Налаштування лазерів: Er:YAG (LightWalkerAT, Fotona) — довжина хвилі 2940 нм, частота імпульсу 10 Гц, тривалість імпульсу 100 мкс; ErCr:YSGG (Waterlase, Biolase, свідоцтво про реєстрацію № 12515/2013 від 15.03.2013 р.) — довжина хвилі 2780 нм, частота імпульсу 10 Гц, тривалість імпульсу 140 мкс. Відстань, на якій тримали наконечники обох типів лазерів, у середньому дорівнювала 3–6 мм від поверхні вінірів. Зняття конструкцій проводилося під повітряно-водним охолодженням.

Для оцінки поверхні твердих тканин зубів (наявність залишків фіксаційного цементу, можливість проведення маніпуляцій без ушкодження твердих тканин, наявності макро- та мікротріщин) вивчали поверхню зу-

бів у відбитому світлі за допомогою стереозуммікроскопа “DeltaCZ – 450T” (DeltaOptics, Польща) при збільшенні 40, освітлення — 2 LED лінзи × 10 Вт і фотографували за допомогою фіксованої на тринокулярі 53 мікроскопа цифрової камери UCMOS 05100KPA. Отримані знімки зберігали у форматі PNG і досліджували, використовуючи програмне забезпечення ImageJ 1.49 (National Health Institutes, США). Кожний знімок оцінювали за п’ятибальною системою підрахунку. Зокрема, наявність залишків цементу та мікротріщин по всій поверхні оцінювали у 4 бали, на 3/4 поверхні — 3 бали, на 1/2 поверхні — 2 бали, 1/4 поверхні — 1 бал, відсутність мікротріщин оцінювалася в 0 балів. Дані для кожної групи обчислювалися сумою балів усіх зразків, поділеною на загальну кількість у групі.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з отриманими результатами, ефективність зняття вінірів як у контрольній, так і в досліджуваних групах становила 100 %.

При огляді вестибулярної поверхні на наявність залишків фіксаційного цементу (табл. 1) у контрольній групі 1А та 1Б

підгруп залишки були наявні по всій поверхні, що відповідало 4 балам. Середній показник наявності фіксаційного цементу становив $(4,0 \pm 0,0)$ бала. Різниця між підгрупами 1-ї групи не є достовірною ($p_{A-B}=0,998$).

За результатами дослідження у 2-й групі 2А підгрупі наявність залишків фіксаційного цементу в середньому становила $(3,6 \pm 0,6)$ бала, зокрема, по всій вестибулярній поверхні спостерігалася на 11 (68,8 %) зубах, на 3/4 поверхні — на 4 (25 %) зубах, на 1/2 поверхні — на 1 (6,3 %) зубі.

За результатами дослідження у 2-й групі 2Б підгрупі наявність залишків фіксаційного цементу в середньому становила $(2,6 \pm 0,5)$ бала, зокрема, на 3/4 поверхні — на 10 (62,5 %) зубах, на 1/2 поверхні — на 6 (37,5 %) зубах.

Різниця між підгрупами 2-ї групи є суттєво достовірною ($p_{A-B}=0,001$).

За результатами дослідження у 3-й групі 3А підгрупі наявність залишків фіксаційного цементу в середньому становила $(3,4 \pm 0,7)$ бала, зокрема, по всій поверхні зуба спостерігалася на 9 (52,9 %) зубах, на 3/4 поверхні — на 5 (29,4 %) зубах, на 1/2 поверхні — на 3 (17,6 %) зубах.

За результатами дослідження у 3-й групі 3Б підгрупі наявність

Таблиця 1

Оцінка поверхні твердих тканин на наявність залишків фіксаційного цементу

Оцінка, бали	1-ша група, n=24		2-га група, n=32		3-тя група, n=34		p	
	1А (1)	1Б (2)	2А (3)	2Б (4)	3А (5)	3Б (6)	А	Б
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (100,0)	$p_{(1-3)} < 0,001$ $p_{(1-5)} < 0,001$	$p_{(2-4)} < 0,001$ $p_{(2-6)} < 0,001$
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (47,1)		
2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	6 (37,5)	3 (17,6)	9 (52,9)		
3	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (25,0)	10 (62,5)	5 (29,4)	0 (0,0)		
4	12 (100,0)	12 (100,0)	11 (68,8)	0 (0,0)	9 (52,9)	0 (0,0)		
Середній бал	$4,0 \pm 0,0$	$4,0 \pm 0,0$	$3,6 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,6$		
p	$p_{A-B}=0,998$		$p_{A-B}=0,001^*$		$p_{A-B}=0,002^*$		—	

Примітка. * — різниця між підгрупами достовірною. У табл. 1, 2: 1-ша група — контрольна.

Оцінка наявності мікротріщин емалі після дебондингу керамічних вінірів

Наявність макрота мікротріщин емалі (мікроскопія), бали	1-ша група, n=24		2-га група, n=32		3-тя група, n=34		p	
	1А (1), n=12	1Б (2), n=12	2А (3), n=16	2Б (4), n=16	3А (5), n=17	3Б (6), n=17	А	Б
0	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (93,8)	15 (93,8)	16 (94,1)	17 (100,0)	p ₍₁₋₃₎ <0,001 p ₍₁₋₅₎ <0,001	p ₍₂₋₄₎ <0,001 p ₍₂₋₆₎ <0,001
1	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (6,2)	1 (6,2)	1 (5,9)	0 (0,0)		
2	2 (16,7)	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
3	3 (25,0)	4 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
4	6 (50,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Середній бал	3,2±0,3	3,1±0,3	0,06±0,03	0,06±0,03	0,06±0,04	0,0±0,0		
p	p _{A-B} =0,855		p _{A-B} =0,998		p _{A-B} =0,325		—	

залишків фіксаційного цементу в середньому становила (2,5±±0,6) бала, зокрема, на 1/2 поверхні — на 9 (52,9 %) зубах, на 1/4 поверхні — на 8 (47,1 %) зубах.

Різниця результатів між підгрупами 3-ї групи є суттєво достовірною (p_{A-B}=0,002), між контрольною та досліджуваними групами теж суттєво достовірною (p₁₋₂<0,001; p₁₋₃<0,001).

При оцінці наявних макрота мікротріщин на емалі після дебондингу вінірів (табл. 2) у контрольній групі 1А підгрупі тріщини були наявні по всій вестибулярній поверхні на 6 (50 %) зубах, на 3/4 поверхні — на 3 (25 %) зубах, на 1/2 поверхні — на 2 (16,7 %) зубах, на 1/4 поверхні — на 1 (8,3 %) зубі. У 1Б підгрупі тріщини були наявні по всій вестибулярній поверхні, що дорівнювало 4 балам, на 5 (41,7 %) зубах, на 3/4 поверхні — на 4 (33,3 %) зубах, на 1/2 поверхні — на 2 (16,7 %) зубах, на 1/4 поверхні — на 1 (8,3 %) зубі. Середній показник наявних макротріщин становив (3,2±±0,3) бала для 1А та (3,1±0,3) бала для 1Б підгруп. Різниця між підгрупами 1-ї групи не є достовірною (p_{A-B}=0,855).

При оцінці наявних макрота мікротріщин на емалі після дебондингу вінірів у 2-й групі 2А та 2Б підгрупах було виявлено поодинокі мікротріщини на одному зубі, що оцінювало-

ся в 1 (6,2 %) бал. На інших 15 (93,8 %) досліджуваних зубах мікротріщини були відсутні. Середній показник наявних макротріщин становив (0,06±0,03) бала для 2А та 2Б підгруп. Різниця між підгрупами 2-ї групи не достовірною (p_{A-B}=0,998).

При оцінці наявних макрота мікротріщин на емалі після дебондингу вінірів у 3-й групі 3А підгрупі було виявлено поодинокі мікротріщини на одному зубі, що оцінювалося в 1 (5,9 %) бал. На решті 16 (94,1 %) досліджуваних зубах мікротріщини були відсутні. У 3Б підгрупі на всіх 17 (100 %) досліджуваних зубах мікротріщини були відсутні. Середній показник наявних макротріщин становив (0,06±0,04) бала для 3А та (0,00±0,00) бала для 3Б підгруп. Різниця між підгрупами 3-ї групи не достовірною (p_{A-B}=0,325).

Відмінність результатів між контрольною та досліджуваними групами є суттєво достовірною (p₁₋₂<0,001; p₁₋₃<0,001).

Висновки

Згідно з отриманими результатами, можна зробити висновок про перевагу твердотільних лазерів під час зняття керамічних вінірів. Застосування енергії Er:YAG- та Er,Cr:YSGG-лазерів забезпечує селективність процедури дебондингу з мож-

ливістю проведення маніпуляції без ушкодження здорових тканин зубів.

Ключові слова: керамічні вініри, ербієвий лазер, кераміка, дебондинг вінірів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Azzeh E.* Laser debonding of ceramic brackets: a comprehensive review / E. Azzeh, P. J. Feldon // *J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 2003. – Vol. 123 (1). – P. 75–79.
2. *Correa-Afonso A. M.* Composite filling removal with erbium:yttrium-aluminum-garnet laser: Morphological analyses / A. M. Correa-Afonso, R. G. Palma-Dibb, J. D. Pecora // *J. Lasers Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 1–7.
3. *Correa-Afonso A. M.* Influence of pulse repetition rate on temperature rise and working time during composite filling removal with the Er:YAG laser // A. M. Correa-Afonso, J. D. Pecora, R. G. Palma-Dibb // *J. Photomed. Laser Surg.* – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 221–225.
4. *Er:YAG Laser Debonding of Porcelain Veneers* / Cynthia K. Morford, Natalie C. H. Buu, Beate M. T. Rechmann [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 2011. – Vol. 43. – P. 965–974.
5. *Laser All-Ceramic Crown Removal — A Laboratory Proof-of-Principle Study — Phase I Material Characteristics* / Peter Rechmann, Natalie C. H. Buu, Beate M. T. Rechmann [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine.* – 2014. – Vol. 46. – P. 628–635.

Надійшла до редакції 11.09.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. Г. Романова,
дата рецензії 14.09.2017

ОЦІНКА ПОВЕРХНІ ТВЕРДИХ ТКАНИН ПІСЛЯ ДЕБОНДИНГУ НЕПРЯМИХ РЕСТАВРАЦІЙ ФРОНТАЛЬНОЇ ГРУПИ ЗУБІВ

Представлено результати оцінки поверхні твердих тканин зубів при проведенні процедури дебондингу керамічних вінірів, згідно з якими можна стверджувати про перевагу використання лазерної енергії, яка забезпечує селективність проведення процедури, усуваючи ризик ушкодження здорових тканин зубів.

Ключові слова: керамічні вініри, ербієвий лазер, кераміка, дебондинг вінірів.

ESTIMATION OF THE SURFACE OF SOLID TISSUES AFTER THE DEBONDING OF FRONT INDIRECT RESTORATIONS

The aim of our study was to investigate the safety of veneers removal by comparing a traditional method (using a rotary instruments) and laser debonding. According to the results of our study using an Er:YAG and Er,Cr:YSGG lasers allows debonding porcelain veneers from teeth without aggressive destruction or removal of underlying tooth structure and ensure the selective ablation.

Key words: ceramic veneers, Er:YAG, Er,Cr:YSGG, debonding of ceramic veneers.

УДК 616.248-06:616.12-005.4]-008-036-07-085

Н. А. Мацегора, *д-р мед. наук, проф.*,

О. О. Шкуренко

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НІКОРАНДІЛУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І-ІІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Загострення бронхіальної астми (БА) — це епізоди прогресивного наростання задишки, кашлю, появи свистячих хрипів і почуття нестачі повітря, стискання грудної клітки або різних поєднань цих симптомів, які визначаються як напади задухи різного ступеня вираженості (від легкої до загрозливої для життя) [1; 3]. Фармакотерапія передбачає «поетапне лікування БА», тобто використання лікарських засобів як для швидкого купірування її симптомів, так і для тривалого контролю астми [9; 11]. І якщо «ізолювана» БА успішно купірується бронхолітиками і протизапальними препаратами, то проведення бронхолітичної те-

рапії у хворих із супровідною серцево-судинною патологією становить певні труднощі та має великий спектр протипоказань, тому потребує більш диференційованого лікування з метою запобігання помилкам при використанні інгаляторів. Крім того, наявність коронарної недостатності у хворих на БА створює необхідність одночасного прийому кількох препаратів, що знижує когнітивні функції, прихильність до лікування і його результати.

Частота поєднання БА із супровідною патологією серця щороку зростає як за рахунок астми, так і в зв'язку з прогресуванням поширеності серцево-судинної патології в усьому світі. Разом із тим порушення ліпідного обміну, що є «візитною

карткою» атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), гіпертонічної хвороби, часто супроводжуються абдомінальним ожирінням, сприяють розвитку рестриктивних порушень, а супровідна ІХС посилює бронхообструкцію [3; 4].

Ускладнюється лікувальна тактика і при так званій латентній ІХС у хворих на БА, що потребує більш детального обстеження резистентних до лікування форм БА та ретельного добору лікарських засобів, які б не обтяжували перебіг останньої. Усе вищевказане обґрунтовує пошук нових лікувальних комплексів, спрямованих на підвищення фармакотерапії хворих на БА у поєднанні з ІХС.

Останнім часом зростає інтерес до препаратів для лікування ІХС із принципово новим ме-

ханізмом дії — активаторів калієвих каналів [2; 5]. Найбільш відомим лікарським засобом цієї групи є нікорандил. Як активатор калієвих каналів цей препарат має подвійний механізм дії: перший — зумовлений активацією аденілатциклази, що приводить до внутрішньоклітинного накопичення гуанідилмонофосфату і, як наслідок, — до збільшення продукції ендотелій-залежного фактора релаксації (із дотацією оксиду азоту (NO)), вазодилатації, переважно артерій, зниження післянавантаження, завдяки чому поліпшуються електрофізіологічні процеси в органах і тканинах (у тому числі в серцевому м'язі, коронарних судинах та бронхолегеневому апараті); 2) другий — пов'язаний з наявністю у нікорандилу нітратної групи і залишку аміду нікотинової кислоти, що зумовлює нітратоподібний ефект. Наслідками цього є периферична вазодилатація, переважно венозна, і зниження переднавантаження на серце, коронаророзширювальна дія [5–7].

Таким чином, прийом нікорандилу ефективно зменшує ішемію міокарда завдяки одночасному зниженню після- та перенавантаження на лівий шлуночок при мінімальному впливі на гемодинаміку і не має багатьох недоліків, характерних для стандартних протиішемічних засобів. Тобто нікорандил, на відміну від блокаторів β -адренорецепторів та блокаторів If-каналів, антагоністів кальцію, нітратів, практично не впливає на частоту серцевих скорочень (ЧСС), систему провідності та скорочувальну здатність міокарда; його дія не супроводжується активацією симпатоадреналової системи, змінами діурезу, екскреції електролітів і концентрації альдосте-

рону. Нікорандил не впливає на ліпідний обмін і метаболізм глюкози [6–8].

Позитивний вплив застосування нікорандилу характеризується антигіпоксантичним, коронаролітичним, бронхолітичним, метаболічним, мікроциркуляторним та іншими ефектами [5; 6].

Слід наголосити, що в літературі трапляються лише поодинокі роботи про застосування в кардіологічній та пульмонологічній клініці нікорандилу [5–7].

Мета дослідження — вивчити клінічну ефективність додаткового призначення нікорандилу до базового медикаментозного лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС I–II функціонального класу (ФК) за даними анамнезу, холтеровського моніторування (ХМ) ЕКГ, тесту толерантності до фізичного навантаження.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були хворі на БА у поєднанні з ІХС I–II ФК, які проходили лікування на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету. Загальна кількість досліджуваних 60 пацієнтів: 36 жінок і 24 чоловіки, які були порівну розподілені на дві лікувальні групи, а саме: лікувальна група 1 (ЛГ-1) та лікувальна група 2 (ЛГ-2). Хворих рандомізовано за віком, статтю та станом кардіореспіраторної системи, що давало підставу у подальшому порівнювати ефективність лікування. У групі ЛГ-1 середній вік досліджуваних жінок ($49,30 \pm 3,45$) року, чоловіків — ($51,28 \pm 3,24$) року. Бронхіальна астма мала інтермітуючий (21,13 %) або персистуючий пе-

ребіг легкого (45,07 %) і середнього (33,80 %) ступеня тяжкості у стані ремісії. У групі ЛГ-2 середній вік досліджуваних жінок ($52,4 \pm 4,45$) року, чоловіків — ($55,28 \pm 3,16$) року. Відзначено інтермітуючий (22,13 %) або персистуючий перебіг БА легкого (36,07 %) і середнього (41,80 %) ступенів тяжкості у стані ремісії. Діагноз встановлювався згідно з рекомендаціями кардіологів (ESC, 2016) і пульмонологів (GINA, 2016).

Критерії виключення з дослідження: БА — персистуючий перебіг, тяжкого ступеня, у стані ремісії; ІХС — стенокардія напруження вище II ФК, тяжкі порушення серцевого ритму та провідності, ХСН вище II класу за NYHA, інша патологія у стані декомпенсації.

У дослідженні використовувалися такі методи: анамнестичний, клінічний (клінічний огляд, вивчення провідних клінічних синдромів на підставі суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання). Для оцінки функціонального стану кардіореспіраторної системи застосовували спірограф BTL-08 Spiro Pro, який повністю відповідав сучасним стандартам ATS / ERS [10], апарати «Кардіосенс» і «Meditech» для ХМ ЕКГ, ультразвукову систему Philips Clear Vue 350 та біохімічний аналізатор Chem Well T, тест з шестихвилинною ходою (ТШХ) для виявлення толерантності до фізичного навантаження.

Базова терапія хворих на БА у поєднанні з ІХС I–II ФК проводилась згідно з алгоритмом за Наказом МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 р., відповідно до фази БА [3]. Так, при загостренні БА призначали: антибактеріальну, антигістамінну терапію, бронхолітичні засоби (інгаляції β_2 -адрено-

міметиків протягом 7–10 діб за допомогою небулайзера). Потім проводили стандартне лікування, тобто застосування дозованого аерозолу для інгаляцій у комбінації сальметеролу (25 мкг) з флутиказолом пропіонатом (125–250 мкг) у вигляді Серетиду «Евохалера» або Серетиду «Дискусса» (50 мкг/250 мкг відповідно), гіполіпідемічної терапії, дозованого рухового режиму. Хворим ЛГ-1 (n=30) було призначено зазначений вище базовий комплекс, а ЛГ-2 (n=30) стандартну терапію було доповнено призначенням нікорандилу.

Нікорандил додатково призначали з першої доби лікування *per os* дозою 20 мг зранку та ввечері, при виникненні головного болю дозу зменшували до 10 мг двічі на добу зранку та ввечері, загальним курсом 14 днів.

Вплив дії нікорандилу, за даними ХМ ЕКГ, толерантності до фізичного навантаження було виявлено за допомогою динамічного контролю до і після лікування. Проведена статистична обробка отриманих результатів методами варіаційної статистики. Показник достовірності встановлювали за допомогою t-тесту за таблицею Фішера — Стьюдента. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані опитування пацієнтів виявили такі клінічні ознаки: при надходженні хворі скаржилися на нападоподібний сухий кашель (77,33 %), виділення мокротиння (56,7 %), напади задухи як вдень так і вночі (80,0 %), задишку при фізичному навантаженні (76,7 %), зниження повсякденної фізичної активності

(72,0 %), біль у ділянці серця та за грудниною (66,71 %), головний біль (35,71 %), відчуття порушень ритму серця у вигляді посиленого серцебиття або виникнення «перебоїв» (68,75 %), запаморочення (33,3 %). При фізикальному дослідженні встановлено: перкуторно-легеневий звук з коробковим відтінком (77,70 %), аускультативно — жорстке дихання із подовженим видихом (78,91 %), який супроводжувався свистячими хрипами у 86,0 % пацієнтів.

Отже, суб'єктивні відчуття пацієнтів і дані об'єктивного дослідження свідчили про наявність патологічного процесу не тільки з боку респіраторної системи, а й і серцево-судинної.

Дослідження динаміки показників толерантності до фізичного навантаження виявили таке. До лікування хворі обох груп продемонстрували низьку толерантність до фізичного навантаження (табл. 1).

Через 3 тиж. після лікування (ЛГ-2) у хворих на БА у поєднанні з ІХС I–II ФК виявлена достовірна позитивна динаміка тесту на толерантність до фізичного навантаження — ТШХ ($p < 0,01$), яка свідчила про сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів як з боку респіраторної, так і серцево-судинної системи.

Проте у хворих, яким була призначена тільки базисна терапія, отримані показники достовірних відмінностей не мали (див. табл. 1).

За результатами ХМ ЕКГ у хворих з даною коморбідною патологією переважно реєструвалися такі порушення: більш ніж у 93 % відмічалися синусова тахікардія, надшлуночкова екстрасистоля, а саме: рідка — у 70,17 та 83,33 % відповідно

у ЛГ-1 та ЛГ-2; часта — у 53,33 та 63,33 % відповідно, особливо в нічний період, зміни сегмента ST — у 10,07 % у ЛГ-1 та у 70,00 % у ЛГ-2, які не були зареєстровані при знятті стандартної ЕКГ, та інші ознаки ішемії міокарда.

Після застосування зазначеного вище лікувального комплексу (ЛГ-2) у хворих на БА у поєднанні з ІХС I–II ФК відзначалося зниження ЧСС: до лікування синусова тахікардія у $(93,33 \pm 7,63) \%$, після — у $(63,33 \pm 6,47) \%$. Значно зменшилася кількість суправентрикулярних — з $(83,33 \pm 6,23)$ до $(53,33 \pm 6,62) \%$ після лікування та шлуночкових екстрасистол — з $(46,66 \pm 6,41)$ до $23,33 \%$ ($p < 0,01$).

Ознаки неповної блокади правої ніжки пучка Гіса, які мали інтермітуючий характер до лікування, на 6,67 % зменшились у групі порівняння та на 30,31 % у ЛГ-2 ($p < 0,01$). У цій групі значну динаміку мала зміна сегмента ST (у ЛГ-1 без суттєвих змін). У групі з застосуванням нікорандилу ознаки горизонтальної депресії значно зменшилися — майже у 40,0 %

Таблиця 1

Динаміка показників толерантності до фізичного навантаження хворих на бронхіальну астму поєднану з ішемічною хворобою серця I–II функціонального класу за даними тесту з шестихвилинною ходьбою, $M \pm m$

Термін спостереження	ТШХ, м
ЛГ-1, n=30	
До лікування	360,48 ± 7,50*
Після лікування	375,35 ± 7,52
ЛГ-2, n=30	
До лікування	352,44 ± 6,83*
Після лікування	405,69 ± 7,64**

Примітка. * — відмінності показників у хворих і здорових ($p < 0,001$); ** — достовірність змін у групах до та після лікування ($p_1 < 0,05$).

Динаміка показників холтеровського моніторингу електрокардіограм хворих на бронхіальну астму, поєднану з ішемічною хворобою серця при призначенні нікорандилу на тлі базового медикаментозного лікування, абс (%)

Показник	Група хворих			
	ЛГ-1, n=30		ЛГ-2, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Синусова тахікардія, уд/хв	25 (83,33±6,88)**	21 (70,00±8,37)**	28 (93,33±7,63)**	19 (63,33±6,47)***
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, %	13 (43,33±9,05)**	11 (36,67±8,07)**	22 (73,33±6,19)**	13 (43,33±5,54)**
стійки ознаки	4 (13,33±6,21)	4 (13,33±6,51)	8 (26,66±4,02)	7 (23,33±4,52)
інтермітуючий характер	9 (26,67±8,07)	7 (23,33±7,72)	14 (46,66±5,88)	6 (20,0±5,06)
Шлуночкові екстрасистоли (ЕС) рідкісні поодинокі (<30)				
денні	10 (33,33±8,61)**	8 (26,27±8,07)**	14 (46,66±6,41)**	7 (23,33±5,71)***
нічні	7 (23,33±7,23)	5 (16,67±6,80)	8 (26,66±6,46)	4 (13,33±5,52)
Шлуночкові ЕС часті поодинокі (>30)				
денні	2 (6,67±4,56)**	1 (3,33±3,28)**	4 (13,33±5,07)**	1 (3,33±3,30)**
нічні	2 (6,67±4,56)	1 (3,33±3,27)	2 (6,67±3,86)	1 (3,33±3,41)
Суправентрикулярні ЕС рідкісні поодинокі				
денні	21 (70,17±8,37)**	19 (63,33±8,80)**	25 (83,33±6,23)**	16 (53,33±6,62)***
нічні	19 (63,33±8,80)	17 (56,67±8,06)	21 (70,00±7,81)	15 (50,00±6,69)
Суправентрикулярні ЕС часті поодинокі				
денні	16 (53,33±3,59)**	14 (46,66±3,62)**	19 (63,33±6,52)**	13 (43,33±3,52)**
нічні	13 (43,33±3,65)	11 (36,66±2,38)	14 (46,66±4,65)	10 (33,33±3,17)
Суправентрикулярна тахікардія	3 (10,07±5,48)	2 (6,67±4,56)	8 (26,66±4,13)	2 (6,67±3,36)
Низька амплітуда зубця Т	10 (33,33±8,61)	9 (30,00±8,37)*	17 (56,30±6,92)*	8 (26,66±4,71)**
Інверсія зубця Т	7 (23,33±7,23)**	6 (20,19±7,30)**	10 (33,33±5,19)**	4 (13,33±3,52)**
Синдром ранньої реполяризації шлуночків	3 (10,07±5,34)*	2 (6,67±4,56)*	8 (26,66±5,63)*	2 (6,67±4,07)*
Депресія сегмента ST>1,00 мм	3 (10,07±5,48)**	3 (10,07±5,48)	21 (70,00±6,71)**	9 (30,00±3,07)***

Примітка. Відмінності показників: * — $p<0,01$; ** — $p<0,001$; *** — $p<0,05$.

пацієнтів ($p<0,001$; табл. 2). У групі ЛГ-1 незначні ознаки порушення процесів реполяризації залишалися без суттєвих змін.

Ефективність терапії була вищою при застосуванні зазначеного лікувального комплексу у ЛГ-2, що сприяло відновленню функції легенів за рахунок насичення клітин корисними іонами, очищенню мікрофлори дихальних шляхів від пилу і шкідливих бактерій, а також діяльності серцево-судинної системи у вигляді зменшення проявів аритмії та поліпшення процесу реполяризації.

Через 4–5 тиж. спостереження після лікування за ЛГ-2 у хворих на БА у поєднанні з ІХС І–ІІ ФК виявлена позитивна динаміка за даними ХМ ЕКГ у вигляді достовірного зниження середньої добової ЧСС, частоти виникнення суправентрикулярних екстрасистол, насамперед денних, яка свідчила про сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів як з боку респіраторної, так і серцево-судинної систем (див. табл. 2). Проте у хворих, яким була призначена тільки базисна терапія, отримані дані достовірних відмінностей не

мали. Слід відмітити, що до лікування прояви аритмії були виявлені при дослідженні пацієнтів обох груп.

Отже, за рахунок поєднання різних механізмів впливу на перебіг латентної ІХС у хворих на БА лікувально-диференційований підхід дозволяє поліпшити клінічні показники, зменшити толерантність до фізичного навантаження, поліпшує прогноз, значно зменшує кількість випадків раптової зупинки серця, порушення ритму та провідності, що взагалі сприятиме поліпшенню якості життя хворих на БА.

Таким чином, застосування нікорандилу в складі комплексного лікування БА у поєднанні з ІХС сприяє купіруванню бронхолегеневих, кардіологічних проявів даного коморбідного стану.

Висновки

1. Виконання ХМ ЕКГ в обох групах сприяло ранньому виявленню порушень ритму, особливо вночі, які не могли бути діагностовані при реєстрації стандартної ЕКГ, що є корисним у виборі патогенетично обґрунтованої терапії.

2. Додаткове призначення нікорандилу до базисного медикаментозного комплексу хворим на БА у поєднанні з ІХС I-II ФК допомагало більш тривалому збереженню поліпшення суб'єктивного стану хворого, зменшенню нападів ядухи, кардіалгії, аритмогенних порушень, зниженню дози призначуваного бронходилатуючого засобу.

Ключові слова: бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, холтерівське монітору-

вання електрокардіограми, антигіпоксанти, нікорандил.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Малявин А. Г.* Реабилитация больных с поражением бронхолегочной системы / А. Г. Малявин // Медицинская реабилитация (руководство). – М.: Медицина, 2007. – Т. 3. – С. 217–278.

2. *Карпов Ю. А.* Активатор калиевых каналов никорандил: новые возможности терапии ишемической болезни сердца / Ю. А. Карпов // Атмосфера. Новости Кардиологии. – 2012. – С. 29–33.

3. *Про затвердження та впровадження медико-технічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі: Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р.* [Електронний ресурс] / МОЗ України. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/portal/dn_20131008_0868.html

4. *Полянская М. А.* Спирометрия в оценке нарушенной функции дыхательной системы / М. А. Полянская // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – С. 48–49.

5. *Рябыкина Г. В.* Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ / Г. В. Рябыкина // Кардиология. – 2002. – № 5. – С. 85–91.

6. *Ходош Э. М.* Спирометрия: идеология торжества и бесконечная

сложность бытия / Э. М. Ходош // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 13/14 (423/424). – С. 16–18.

7. *Целуйко В. И.* Холтеровское мониторирование в диагностике нарушенного ритма и проводимости сердца / В. И. Целуйко, О. В. Радченко // Ліки України / Medicine of Ukraine. – 2016. – № 5/6 (201/202). – С. 21–36.

8. *Croissant S.* Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease / S. Croissant // Advances in experimental medicine and biology. – 2014. – № 795. – P. 17–29.

9. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention workshop report* [Electronic resource] / GINA, 2016. – Access mode: www.ginasthma.org.

10. *Under diagnosis and over diagnosis of asthma in the morbidly obese* / A. Van Huisstede, M. Castro Cabezas, G. J. Vande Geijn [et al.] // Respir Med. – 2013. – Vol. 107. – P. 1356–1364.

11. *Van Schayck O. C.* Global strategies for reducing the burden from asthma / O. C. Van Schayck // Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group. – 2013. – № 22 (2). – P. 239–243.

Надійшла до редакції 06.10.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. С. А. Тихонова,
дата рецензії 26.10.2017

UDK 616.248-06:616.12-005.4]-008-036-07-085

Н. А. Мацегора, О. О. Шкуренко

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НІКОРАНДІЛУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ I-II ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ

Об'єктом дослідження були хворі на бронхіальну астму (БА) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) I-II функціонального класу (ФК), які проходили лікування на базі Центру реконструктивної і відновної медицини.

Призначення холтерівського моніторування ЕКГ сприяло ранньому виявленню порушень ритму, особливо вночі, які не могли бути діагностовані при знятті стандартної ЕКГ.

Додаткове призначення нікорандилу до базисного медикаментозного комплексу хворим на БА у поєднанні з ІХС I-II ФК допомагало більш тривалому збереженню поліпшення суб'єктивного стану хворого, зменшенню нападів ядухи, кардіалгії, аритмогенних порушень, зниженню дози призначеного бронходилатуючого засобу.

Ключові слова: бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, холтерівське моніторування електрокардіограми, антигіпоксанти, нікорандил.

UDC 616.248-06:616.12-005.4]-008-036-07-085

N. A. Matsegora, O. O. Shkurenko

DYNAMICS OF CLINICAL AND FUNCTIONAL INDICES OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM AT THE USE OF NICORANDIL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE I-II FC

The object of the study of this treatment group was patients with asthma in combination with CHD I-II, treated on the basis of the Center for Reconstructive and Rehabilitation Medicine.

The appointment of Holter monitoring ECG, contributed to the early detection of rhythm disturbances, especially at night, that could not be diagnosed with the removal of a standard ECG.

Additional appointment of nicorandil to the basic drug complex of patients with asthma in combination with CHD I-II FC contributed to a longer preservation of the patient's subjective state improvement, reduction of asthma attacks, cardialgia, arrhythmogenic disorders, reduced dose of the prescribed bronchodilator.

Key words: bronchial asthma, coronary heart disease, Holter monitoring ECG, antihypoxants, Nicorandil.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НАДАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З ІНВАЛІДНІСТЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ЯК ЧАСТИНИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ

Запорізький державний медичний університет

Результати стоматологічного обстеження та довготривалого досвіду надання стоматологічної допомоги під загальним знеболюванням дітям-інвалідам із захворюваннями центральної нервової системи, органів дихання, системи крові та психічними розладами дозволили нам розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на покращання стоматологічного здоров'я у дітей з інвалідністю та профілактику захворювань твердих тканин зубів і тканин пародонта, профілактику розвитку зубощелепних аномалій у цих дітей з урахуванням особливостей основного захворювання [1–5].

Мета роботи — покращання якості надання стоматологічної допомоги дітям-інвалідам із захворюваннями центральної нервової системи, системи крові, органів дихання та з психічними розладами.

Матеріали та методи дослідження

Діти-інваліди із захворюваннями центральної нервової системи, психічними розладами, хворобами системи крові, органів дихання, що належать до 3, 4, 5-го класів фізичного статусу за класифікацією ASA, віком від 2 до 15 років були об'єктом нашого дослідження.

У дослідженні взяли участь 200 дітей, яких розділили на чотири групи за основним захворюванням: I група (n=50) — діти з особливими потребами із захворюваннями центральної нервової системи (ЦНС), II група (n=50) — діти із психічними розладами, до III групи (n=50) увійшли діти з особливими потребами з хворобами системи крові, IV група (n=50) — діти із захворюваннями системи органів дихання. Діти цих чотирьох груп регулярно проходили лікування основного захворювання на базі КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня».

Група порівняння (n=50) була сформована після огляду 180 практично здорових дітей віком від 2 до 15 років.

Кожну групу було розділено за віком і станом прикусу: 1-ша вікова група — 2–5 років (тимчасовий прикус), 2-га вікова група — 6–10 років (змінний прикус), 3-тя вікова група — 11–15 років (постійний прикус).

Дітей було включено до диспансерних груп за ступенем ризику розвитку карієсу зубів і захворювань тканин пародонта (табл. 1).

Санацію порожнини рота та проведення професійної гігієни порожнини рота, герметизації фісур зубів, корекцію прикусу (зішліфування) проводили під загальним знеболюванням при штучній вентиляції легень дітям

I та IV груп у всіх вікових групах, у 1-й та 2-й вікових групах II і III груп. Дітям 3-ї вікової групи II та III груп профілактичні заходи проводилися без анестезії, а санація порожнини рота — під місцевою анестезією.

Протягом лікування дітям з інвалідністю призначали медичні препарати спільно з педіатрами і лікарями їх основного захворювання. Було запропоновано лікувально-профілактичні комплекси, спрямовані на

Таблиця 1
Розподіл дітей за диспансерними групами, %

Вікова група	Ступінь ризику розвитку карієсу зубів і захворювань пародонта		
	Низький	Середній	Високий
I група			
1-ша	7,7	25,6	66,7
2-га	0	35,5	64,5
3-тя	14,3	39,3	46,4
II група			
1-ша	21,3	36,2	42,5
2-га	9,8	42,6	47,6
3-тя	7,1	26,2	66,7
III група			
1-ша	6,25	50,00	43,75
2-га	0	38,89	61,11
3-тя	12,50	37,50	50,00
IV група			
1-ша	13,33	33,33	53,33
2-га	10,53	42,11	47,37
3-тя	6,25	18,76	75,00

**Лікувально-профілактичні комплекси
для покращання стоматологічного здоров'я у дітей з інвалідністю**

№ 1 (захворювання ЦНС)	№ 2 (захворювання системи крові)	№ 3 (захворювання органів дихання)	№ 4 (психічні розлади)
«Імунал»	«Лізак», «Імудон»	«Імудон»	«Імунал»
БіоГая Продентіс	БіоГая Продентіс	БіоГая Продентіс	БіоГая Продентіс
БіоГая Протектіс з вітаміном D3	БіоГая	БіоГая	БіоГая Протектіс з вітаміном D3
БіоГая	«Хлорфіліпт»	«Хлорфіліпт»	БіоГая
Коктейль NAN-3	Збалансоване харчування згідно з віком	Збалансоване харчування згідно з віком	Коктейль NAN-3
«Симбівіт»	«Галоскорбін»	Контроль за обов'язковим питтям води	«Симбівіт»
Смарт Омега	«Холісал»	«Амброксол гідрохлорид»	Смарт Омега
Препарати кальцію	Препарати кальцію	Препарати кальцію	Препарати кальцію
Лікування і профілактика стоматологічних захворювань під загальним знеболюванням	Лікування зубів дітей віком від 2 до 5 років під загальним знеболюванням, надалі під місцевим знеболюванням у разі відсутності стоматофобії	Лікування зубів дітей віком від 2 до 5 років під загальним знеболюванням, надалі під місцевим знеболюванням у разі відсутності больових відчуттів	Лікування і профілактика стоматологічних захворювань під загальним знеболюванням
Гігієна порожнини рота батьками або медичним персоналом	Гігієна порожнини рота батьками та самостійно	Гігієна порожнини рота батьками та самостійно	Гігієна порожнини рота батьками або медичним персоналом

покращання стоматологічного здоров'я дітей з інвалідністю залежно від соматичної патології (табл. 2).

Результати дослідження та їх обговорення

Дітям усіх чотирьох груп призначались імунокоригувальні препарати («Імудон», «Імунал», «Лізак»).

Пробіотичні препарати призначались дітям усіх груп, форма лікарського засобу залежала від стану здоров'я дітей, а кратність прийому та дозування — від ступеня ризику карієсу і захворювань пародонта та віку («БіоГая Продентіс», «БіоГая Продентіс», БіоГая Протектіс з вітаміном D3).

Дітям-інвалідам із захворюваннями центральної нервової системи та з психічними розладами усіх вікових груп і дітям-

інвалідам 2–5 років із захворюваннями системи крові й органів дихання препарати призначались у вигляді крапель.

Для профілактики карієсу зубів і захворювань пародонта ми призначали дітям пробіотичний коктейль. Діти 1-ї вікової групи отримували один раз на день під час другого сніданку коктейль із молочної суміші «NAN 3» (7 мірних ложок на 200 мл теплої перевареної води). Для 2-ї та 3-ї вікових груп призначали «Симбівіт» (мультипробіотик, дієтична добавка, застосовується для підвищення імунітету), 200 мл для дітей після 3 років у період між прийманням курсу «Імудону», для підтримки імунітету від 1 до 2 міс.

Враховуючи періоди розвитку зубів та їх етапи мінералізації, ми призначали препара-

ти, що містять кальцій: «Гліцерофосфат кальцію» дітям від 3 років по 0,2 г тричі на добу протягом 30 днів, дітям після 12 років — по 0,4 г за тією ж схемою; «Кальцій-D3 Нікомед» з 5 років по 1 таблетці двічі на добу, дітям після 12 років — по 1 таблетці тричі на добу протягом 4–6 тиж., не менше двох разів на рік. Діти-інваліди з психічними розладами і діти-інваліди із захворюваннями ЦНС отримували препарати шляхом додавання до їжі.

Дітям із захворюваннями органів дихання призначали бронхолітики («Амброксолу гідрохлорид») та рекомендували пити багато рідини для стимуляції роботи слизових залоз.

Діти із захворюваннями системи крові приймали препарати, що укріплюють стінки судин («Галоскорбін»).

Враховуючи неможливість самостійно чистити зуби через основне захворювання, щоденну гігієну порожнини рота проводили батьки або медичний персонал зубними щітками (дітям віком від 2 до 5 років зубна щітка з розміром робочої частини до 2 см; 5–7 років — 2,5 см; 8–12 років — 2–3 см) і зубними пастами відповідно до віку; 1-й віковій групі — марлевими серветками, змоченими у водному розчині зубної пасти (згідно з віком, яку можна ковтати).

У дітей з декомпенсованим перебігом карієсу після чищення зубів проводили протирання порожнини рота розчином «Хлоргексидину» на марлевому тампоні.

Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, покращання стану твердих тканин зубів оцінювали за допомогою двох показників: приросту інтенсивності карієсу та редукції приросту карієсу (через 24 міс. від початку лікувально-профілактичних дій).

Редукція приросту карієсу у дітей-інвалідів 2-ї вікової групи досліджуваних груп має високі показники, а саме: у I групі — 90,0 %, у II групі — 73,3 %, у III групі — 76,0 %, у IV групі — 78,3 %, відповідно до приросту карієсу у цій віковій групі (I група — 0,3; II група — 0,8; III група — 0,72; IV група — 0,65) (табл. 3).

Приріст карієсу зубів у дітей-інвалідів 3-ї вікової групи досліджуваних груп має такі показники: у I групі — 1,4; у II групі — 0,61; у III групі — 0,81; у IV групі — 1,25, відповідно до редукції приросту карієсу у цій віковій групі (I група — 12,5 %; II група — 61,8 %; III група — 49,3 %; IV група — 21,8 %) (див. табл. 3).

У 2-й віковій групі порівняння приріст карієсу в 10 разів

більше від I групи, у 3,75 разу — від II групи, у 4,1 разу — від III групи, у 4,6 разу — від IV групи цієї ж вікової групи. У 3-й віковій групі порівняння приріст карієсу в 1,1 разу більше від I групи, у 2,6 разу більше від II групи, в 1,9 разу більше від III групи, в 1,3 разу більше від IV групи тієї ж вікової групи (див. табл. 3).

Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, що дозволив проводити санацію порожнини рота та профілактику стоматологічних захворювань дітям досліджуваних груп під загальним знеболюванням, підтверджують зміни структури індексів «кп», «КПВ», «КПВ + кп», зокрема зростання індексів «п» та «П».

Зростання показника «п» та зниження показника «к» свідчать про якість надання стоматологічної допомоги дітям-інвалідам із захворюваннями центральної нервової системи 1-ї вікової групи (до лікування — 0,0 (0,0; 3,0) зубів, через 12 міс. — 6,0 (4,0; 8,0) зубів, через 24 міс. — 6,0 (5,0; 8,0) зубів; відповідно «к»: до лікування — 5,0 (4,0; 8,0) зубів, через 12 міс. — 0,0 (0,0; 1,0) зубів, через 24 міс. — 0,0 (0,0; 0,0) (табл. 4).

Аналогічну динаміку спостерігаємо у II, III, IV групах 1-ї вікової групи за період 12 міс. та 24 міс. після проведення лікувально-профілактичного комплексу: у II групі показник «п» до лікування — 2,5 (0,0; 3,0) зуба, а вже через 24 міс. — 7,0 (6,0; 8,0) зубів; у III групі величина «п» до лікування становить — 2,0 (1,0; 3,0) зуба, а вже через 24 міс. — 7,5 (7,0; 8,0) зуба; показник «п» у IV групі до лікування — 3,0 (0,0; 4,0) зуба, а через 24 міс. — 9,0 (8,0; 10,0) зубів (табл. 4).

У групі порівняння, дітям якої проводилася санація порож-

нини рота під місцевим знеболюванням, показник «п» теж зростає: до лікування — 0,0 (0,0; 2,0) зубів, після 24 міс. — 8,0 (8,0; 9,0) зубів, але показник «к» не зменшується порівняно з досліджуваними групами (до лікування — 6,5 (5,0; 8,0) зуба, після 12 міс. — 6,0 (5,0; 7,0) зубів). Це свідчить про те, що кількість каріозних порожнин знаходиться майже на однаковому рівні у дітей групи порівняння (див. табл. 4).

Отже, аналізуючи структуру індексів «кп», «к», «п» до лікування та через 24 міс. після лікування, можна стверджувати, що у дітей досліджуваних груп, яким проводилася санація порожнини рота під загальним знеболюванням, зменшується показник «к» щодо групи порівняння, що свідчить про якість надання стоматологічної допомоги дітям-інвалідам (див. табл. 4).

Результати спостережень за динамікою індексів «кп», «КПВ»,

Таблиця 3

Показники рівня приросту карієсу та редукції карієсу в досліджуваних групах через 24 міс.

Вікова група	Приріст карієсу	Редукція приросту карієсу, %
I група		
2-га	0,3	90,0
3-тя	1,4	12,5
II група		
2-га	0,8	73,3
3-тя	0,61	61,8
III група		
2-га	0,72	76,0
3-тя	0,81	49,3
IV група		
2-га	0,65	78,3
3-тя	1,25	21,8
Група порівняння		
2-га	3,0	—
3-тя	1,6	—

Таблиця 4

Динаміка структури індексів «кп», «к» та «п» після проведення лікувально-профілактичного комплексу у дітей досліджуваних груп і групи порівняння 1-х вікових груп у віддалені терміни

Термін обстеження	«кп»	«к»	«п»
ДГ I			
До лікування	6,0 (4,0; 8,0)	5,0 (4,0; 8,0)	0,0 (0,0; 3,0)
Після 12 міс.	6,0 (5,0; 8,0)*	0,0 (0,0; 1,0)*	6,0 (4,0; 8,0)*
Після 24 міс.	6,0 (5,0; 8,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	6,0 (5,0; 8,0)*
ДГ II			
До лікування	7,0 (4,0; 8,0)	4,0 (4,0; 4,0)	2,5 (0,0; 3,0)
Після 12 міс.	7,0 (6,0; 8,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	7,0 (6,0; 8,0)*
Після 24 міс.	7,0 (6,0; 8,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	7,0 (6,0; 8,0)*
ДГ III			
До лікування	7,0 (6,5; 8,0)	5,0 (4,5; 6,5)	2,0 (1,0; 3,0)
Після 12 міс.	7,5 (7,0; 8,0)*	0,0 (0,0; 1,0)*	7,0 (6,5; 8,0)*
Після 24 міс.	7,5 (7,0; 8,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	7,5 (7,0; 8,0)*
ДГ IV			
До лікування	8,0 (8,0; 10,0)	6,0 (4,0; 8,0)	3,0 (0,0; 4,0)
Після 12 міс.	8,0 (8,0; 10,0)*	0,0 (0,0; 1,0)*	8,0 (8,0; 9,0)*
Після 24 міс.	9,0 (8,0; 10,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	9,0 (8,0; 10,0)*
ГП			
До лікування	7,5 (6,0; 8,0)	6,5 (5,0; 8,0)	0,0 (0,0; 2,0)
Після 12 міс.	10,0 (9,0; 12,0)	6,0 (5,0; 7,0)	4,0 (4,0; 5,0)
Після 24 міс.	11,0 (10,0; 12,0)	2,5 (2,0; 3,0)	8,0 (8,0; 9,0)

Примітка. У табл. 4–6: * — достовірна різниця з групою порівняння ($p < 0,05$); ДГ — досліджувана група; ГП — група порівняння.

«КПВ + кп» у дітей досліджуваних груп і групи порівняння двох вікових груп наведено в табл. 5.

У II, III, IV групах 2-ї вікової групи за період 12 міс. та 24 міс. після проведення лікувально-

профілактичного комплексу (у II групі величина «п» до лікування становить 2,0 (0,0; 3,0) зуба, а вже через 24 міс. — 6,0 (0,0; 8,0) зубів; у III групі величина «п» до лікування — 3,0 (2,0; 3,0) зуба, а вже через 24 міс.

— 7,0 (7,0; 8,0) зубів; величина «п» у IV групі до лікування — 2,0 (0,0; 3,0) зуба, а через 24 міс. — 8,0 (8,0; 8,0) зубів (табл. 5).

У групі порівняння, дітям якої проводили санацію порожнини рота під місцевим знеболюванням, показник «п» теж зростає: до лікування — 0,0 (0,0; 1,0) зубів, після 24 міс. — 8,0 (8,0; 9,0) зубів (див. табл. 5).

У табл. 6 наведено динаміку структури індексів «КПВ», «К» та «П» після проведення лікувально-профілактичного комплексу у дітей досліджуваних груп і групи порівняння трьох вікових груп.

Динаміка показників «К» та «П» у дослідних групах II, III, IV 3-ї вікової групи за період 12 міс. і 24 міс. після проведення лікувально-профілактичного комплексу свідчить про якість надання стоматологічної допомоги дітям-інвалідам (у II групі величина «П» до лікування становила 1,0 (0,0; 1,0) зуб, а вже через 24 міс. — 5,0 (3,0; 6,0) зубів; у III групі величина «П» до лікування — 0,5 (0,0; 1,0) зуба, а вже через 24 міс. — 3,0 (2,0; 4,0) зуба; величина «П» у IV групі до лікування 0,0 (0,0; 0,0) зубів, а через 24 міс. — 4,5 (4,0; 5,0) зуба) (див. табл. 6).

Таблиця 5

Динаміка структури індексів «кп», «КПВ», «КПВ + кп» після проведення лікувально-профілактичного комплексу у дітей досліджуваних груп і групи порівняння двох вікових груп у віддалені терміни

Термін обстеження	«кп»	«КПВ»	«КПВ + кп»	«п»	«к»	«П»	«К»
ДГ I							
До лікування	7,0 (2,0; 8,0)*	2,0 (2,0; 4,0)	9,0 (6,5; 10,0)	2,0 (0,0; 4,0)	4,0 (1,5; 6,0)	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 2,5)
Після 12 міс.	7,5 (2,0; 8,0)*	2,0 (2,0; 4,5)	9,0 (7,0; 10,5)	7,0 (1,5; 8,0)	0,0 (0,0; 1,0)*	2,0 (2,0; 3,5)	0,0 (0,0; 0,0)*
Після 24 міс.	7,5 (2,0; 8,0)*	2,0 (2,0; 4,5)	9,0 (7,0; 10,5)	7,5 (2,0; 8,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	2,0 (2,0; 3,5)	0,0 (0,0; 0,0)*
ДГ II							
До лікування	6,0 (0,0; 7,0)*	4,0 (3,0; 4,0)	10,0 (4,0; 10,5)	2,0 (0,0; 3,0)	3,0 (0,0; 4,0)	1,0 (0,0; 1,0)	2,0 (1,5; 2,5)
Після 12 міс.	6,0 (0,0; 7,0)*	4,0 (3,0; 5,0)	10,0 (5,0; 10,5)	6,0 (0,0; 7,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	3,0 (3,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)*
Після 24 міс.	6,0 (0,0; 8,0)*	4,0 (3,5; 5,0)	10,0 (6,0; 11,5)	6,0 (0,0; 8,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	3,5 (3,0; 4,5)	0,0 (0,0; 0,0)*

Термін обстеження	«кп»	«КПВ»	«КПВ + кп»	«п»	«к»	«П»	«К»
ДГ III							
До лікування	7,0 (5,0; 7,0)*	3,0 (2,0; 4,0)	10,0 (9,0; 11,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 5,0)	0,0 (0,0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)
Після 12 міс.	7,0 (7,0; 8,0)*	3,0 (2,0; 4,0)	10,0 (10,0; 11,0)	7,0 (7,0; 8,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	2,0 (2,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,0)*
Після 24 міс.	7,0 (7,0; 8,0)*	4,0 (3,0; 5,0)	11,0 (10,0; 12,0)	7,0 (7,0; 8,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	2,0 (2,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,0)*
ДГ IV							
До лікування	7,0 (7,0; 8,0)*	4,0 (4,0; 6,0)	12,0 (11,0; 13,0)	2,0 (0,0; 3,0)	5,0 (4,0; 7,0)	0,0 (0,0; 0,0)	3,0 (2,0; 4,0)
Після 12 міс.	8,0 (7,0; 8,0)*	4,0 (4,0; 6,0)	12,0 (11,0; 13,0)	8,0 (7,0; 8,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	3,0 (2,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)*
Після 24 міс.	8,0 (8,0; 8,0)*	5,0 (4,0; 6,0)	12,0 (11,0; 14,0)	8,0 (8,0; 8,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	4,0 (3,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)*
ГП							
До лікування	4,5 (4,0; 5,5)*	2,0 (1,0; 3,0)	7,0 (6,0; 7,0)	0,0 (0,0; 1,0)	4,0 (4,0; 5,0)	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,0)
Після 12 міс.	9,0 (7,0; 9,0)*	4,0 (3,5; 5,0)	13,0 (11,5; 14,0)	7,5 (6,0; 8,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,5 (2,0; 4,0)	0,5 (0,0; 1,5)
Після 24 міс.	9,0 (8,0; 10,0)*	4,5 (4,0; 6,0)	13,0 (12,0; 14,0)	8,0 (7,0; 9,0)	1,0 (0,0; 2,0)	3,0 (2,0; 4,0)	1,0 (0,0; 2,0)

У групі порівняння, дітям якої проводили санацію порожнини рота під місцевим знеболюванням, показник «П» теж зростає: до лікування — 0,0 (0,0; 1,5) зубів, після 24 міс. — 3,0 (2,5; 4,0) зуба (див. табл. 6).

Висновок

Аналізуючи структуру індексів «кп», «КПВ + кп», «КПВ» до лікування та через 24 міс. після лікування, можна стверджувати, що у дітей досліджуваних груп, яким проводилася санація порожнини рота під загальним знеболюванням, зменшується показник «к», «К» і збільшується показник «п», «П», що свідчить про якість надання стоматологічної допомоги дітям-інвалідам.

Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу полягає в тому, що лікування карієсу та його ускладнень проводилось одночасно, за один сеанс, під загальним знеболюванням. Це дало можливість проводити санацію порожнини рота дітям з інвалідністю згідно з протоколами лікування.

При вивченні показників приросту карієсу та редукції приросту карієсу можна зроби-

Таблиця 6

Динаміка структури індексів «КПВ», «К» та «П» після проведення лікувально-профілактичного комплексу у дітей досліджуваних груп і групи порівняння трьох вікових груп у віддалені терміни

Термін обстеження	«КПВ»	«К»	«П»
ДГ I			
До лікування	4,0 (4,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Після 12 міс.	5,0 (4,0; 6,0)	1,0 (0,0; 1,0)	3,0 (3,0; 4,0)
Після 24 міс.	6,0 (4,0; 7,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	5,0 (3,0; 6,0)*
ДГ II			
До лікування	3,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 2,0)	1,0 (0,0; 1,0)
Після 12 міс.	5,0 (2,0; 5,0)	0,0 (0,0; 0,0)	4,0 (2,0; 5,0)
Після 24 міс.	6,0 (4,0; 7,0)	0,0 (0,0; 0,0)*	5,0 (3,0; 6,0)*
ДГ III			
До лікування	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,5 (0,0; 1,0)
Після 12 міс.	3,0 (2,0; 3,0)*	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 3,0)*
Після 24 міс.	3,0 (2,0; 4,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	3,0 (2,0; 4,0)
ДГ IV			
До лікування	4,0 (3,0; 5,5)	3,0 (3,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Після 12 міс.	5,0 (3,0; 6,0)*	0,0 (0,0; 0,0)	4,0 (3,0; 5,0)
Після 24 міс.	6,0 (4,0; 7,0)*	0,0 (0,0; 0,0)*	4,5 (4,0; 5,0)*
ГП			
До лікування	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,5)
Після 12 міс.	4,0 (3,0; 4,0)	0,0 (0,0; 0,0)	4,0 (4,0; 5,0)
Після 24 міс.	5,0 (4,0; 5,0)	1,0 (0,0; 1,5)	3,0 (2,5; 4,0)

ти висновок, що запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів продемонстрував високу ефективність при наданні стоматологіч-

ної допомоги дітям-інвалідам досліджуваних груп.

Ключові слова: діти-інваліди, загальна анестезія, зменшення карієсу, санація рото-

вої порожнини, профілактика стоматологічних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Терапевтична стоматологія дитячого віку* / Л. О. Хоменко, Ю. Б. Чайковський, О. В. Савичук [та ін.]. – К. : Книга плюс, 2007. – 251 с.

2. *Стош В. И.* Обезболивание в амбулаторной детской стоматологии / В. И. Стош, С. А. Рабинович // Педиатрическая анестезиология и интенсивная

терапия» : материалы III Российского конгресса. – Тверь : ООО «Издательство “Триада”», 2005. – 320. – С. 71–75.

3. *Хоменко Л. О.* Стоматологічне здоров'я дітей України, реальність, перспектива / Л. О. Хоменко // Стоматологічне здоров'я – дітям України : Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – К., 2007. – С. 11–12.

4. *Савичук Н. О.* Оцінка стоматологічного статусу дітей з психоневрологічними розладами / Н. О. Савичук,

С. О. Дзюба, Л. В. Степаненко // Сучасна стоматологія. – 2011. – № 4 (58). – 45 с.

5. *Диференційована профілактика карієсу зубів у дітей* / Н. І. Смоляр, І. О. Стадник, Е. В. Безвушко [та ін.] // Новини стоматології. – 2006. – № 1 (46). – С. 62–64.

Надійшла до редакції 23.10.2017

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. І. Величко,
дата рецензії 26.10.2017*

УДК 616.314-06:[616.831+616.15+616.2+616.89-008]-084-085-036.8-053.2-0.36.86

М. А. Гавриленко

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ НАДАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З ІНВАЛІДНІСТЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ЯК ЧАСТИНИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ

Для санації порожнини рота у дітей-інвалідів із захворюваннями центральної нервової системи, системи крові, органів дихання і з психічними розладами ми застосовували загальне знеболювання з штучною вентиляцією легенів, а також комплекс препаратів, які позитивно впливають на імунітет, мінералізацію зубів.

Спираючись на сучасні дослідження, у яких вказано, що лактобацили пригноблюють ріст *Str. mutans*, ми призначали у цілях профілактики карієсу зубів і захворювань пародонта пробіотичні коктейлі та пробіотики.

Вивчаючи показники приросту карієсу і редукції приросту карієсу, можна дійти висновку, що запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів продемонстрував високу ефективність при наданні стоматологічної допомоги дітям-інвалідам досліджуваних груп.

Ключові слова: діти-інваліди, загальна анестезія, зменшення карієсу, санація ротової порожнини, профілактика стоматологічних захворювань.

UDC 616.314-06:[616.831+616.15+616.2+616.89-008]-084-085-036.8-053.2-0.36.86

М. А. Gavrylenko

EVALUATION OF EFFICACY OF RENDERING DENTAL SERVICE TO INVALID CHILDREN USING GENERAL ANESTHESIA AS A PART OF TREATMENT AND PROPHYLACTIC COMPLEX

The results of the dental examination and the long experience of providing dental care under general anesthesia to children with disabilities allowed us to develop a set of treatment and prevention measures aimed at quality oral sanitation, preventing the development of complications and the prevention of diseases of hard tissues of periodontal teeth and tissues, and preventing the development of tooth-jaw abnormalities in these children, taking into account the features of the underlying disease.

The effectiveness of the proposed treatment and prevention complex consists in the fact that caries treatment and its complications were performed simultaneously, in one session, under general anesthesia. This made it possible to carry out sanitation of the oral cavity for children with disabilities in accordance with the protocols of treatment.

Key words: children-invalids, general anesthesia, reduction of caries, sanitation of the oral cavity, prevention of stomatological diseases.

УДК 614.2:61:681.03

А. Б. Бузиновський¹,

О. С. Коваленко², д-р мед. наук, проф.,

Д. М. Баязітов¹,

О. О. Буднюк³

КОНЦЕПЦІЯ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІДТРИМКИ РІШЕНЬ ХІРУРГА НА ЕТАПАХ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ХВОРИМ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій та систем НАН України та МОН України, Київ,

³ Одеська обласна клінічна лікарня

Зважаючи на високу актуальність впровадження сучасних інформаційних технологій в роботу лікувально-профілактич-

них медичних закладів, суттєвий інтерес викликає оптимізація кругообігу медичної інформації при наданні хірургічної

медичної допомоги. Причому за умов функціонування хірургічних відділень Одеської обласної клінічної лікарні (ООКЛ) подібний інформаційний обмін передбачає залучення ресурсів

© А. Б. Бузиновський, О. С. Коваленко, Д. М. Баязітов, О. О. Буднюк, 2017

вперше створеної в Україні регіональної системи телемедичного консультування пацієнтів у регіональних районних лікарнях, починаючи з введення першої черги мережі 4-го червня 2007 р. (рис. 1).

Слід зазначити, що практика використання телемедичної системи актуалізувала створення моделей підтримки рішень хірурга — як у період діагностики відповідних станів, і перш за все ургентних, пов'язаних з виникненням ознак «гострого живота», так і планових дистанційних обстежень, серед яких домінуючими були обстеження жінок з проявами хронічного тазового болю, а також пацієнтів з хронічними захворюваннями органів черевної порожнини. Подібна практика засвідчила, що прийняття рішень хірургом передбачається як на етапі виконання подібних телеконсультативних оглядів, так і при надходженні пацієнта до стаціонару, а згодом — і на внутрішньоопераційному етапі.

Завдяки інтегративному характеру інформаційних технологій, телемедичному консультуванню, предметом відпрацювання механізмів підтримки рішень хірургів сьогодні є не тільки хірургічна захворюваність дорослого, а й дитячого населення регіону. Зважаючи на високий рівень розвитку інформаційних технологій в країнах ЄС, значний досвід та позитивний характер застосування вказаних технологій, варто звернути увагу на основні концептуальні рішення щодо перегляду, адаптації та втілення в роботу медичних служб України.

Метою роботи було створення концепції застосування системи підтримки рішень хірурга (СПРХ) на етапах надання хірургічної допомоги в Одеському регіоні хворим із хронічним больовим синдромом тазового та нижньоабдомінального походження.

Доопераційна підготовка пацієнта

При проведенні доопераційної підготовки пацієнтів з нечіткими даними щодо характеру захворювання та скаргами на наявність хронічного тазового болю, болю в нижніх відділах живота хірург повнен впевнитися у такому:

1) кожний пацієнт отримав необхідну інформацію щодо проведеного обстеження, показань до втручання та можливих ризиків;

2) здійснено вичерпну оцінку ризиків виконання хірургічного втручання;

3) кожний пацієнт коректно уявляє собі можливі ризики хірургічного втручання і приймає остаточне рішення, враховуючи всі важливі фактори;

4) враховано інші захворювання пацієнта, а також те, що підготовка до втручання проведена коректно, з можливими наслідками для перебігу цих захворювань та з урахуванням ургентного стану пацієнта;

5) визначено пацієнтів із високим ризиком ускладнень і заплановано матеріально-технічні заходи щодо післяопераційного ведення цієї категорії хворих. Система підтримки рішень хірурга починає працювати з пацієнтами хірургічного профілю залежно від типу втручання — планового чи ургентного.

За умови планового втручання і першого візиту до лікаря визначається спектр скарг, проводиться первинний загальний огляд, призначаються відповідні додаткові методи інструментального та клініко-лабораторного обстеження пацієнта. При цьому слід дотримуватися виконання відповідних діагностичних стандартів, регламентованих МОЗ України, а в системі СПРХ створюють відповідний електронний документ — «Первинний огляд пацієнта хірургічного відділення».

Зважаючи на те, що етап інструментально-лабораторних обстежень має різну тривалість і близько 80 % звернень хронічно хворих не потребує термінового хірургічного втручання, обмін медичною інформацією між лікарем-хірургом і пацієнтом проводиться в дистанційному форматі, у тому числі із застосуванням засобів дистанційного доступу — смартфонів. Передбачена можливість прямого інформування лікаря-хірурга, а також через WEB-портал регіональної телемедичної системи.

На цьому етапі лікар-хірург має змогу скористатися допоміжними інформаційними засобами для визначення подальшого алгоритму дослідження пацієнта, а також накопичувати відповідні рекомендації у «Тимчасовій базі даних планового хірургічного обстеження», яка згодом служить для поповнення бази даних навчання класифікатора, якими є AdaBoost [2; 12].

Передопераційна підготовка пацієнта

Важливу роль на цьому етапі відіграють лікар-анестезіолог і медична сестра. Крім того, залучають технічних працівників, які готують відповідне комп'ютерне й операційне обладнання.

Медична сестра виконує комунікаційно-інформаційну роль між пацієнтом і рештою працівників, які задіяні в проведенні оперативного втручання. На внутрішньоопераційному етапі підготовки пацієнта проводиться додаткове визначення ризиків втручання, що здійснюється за функціональними показниками стану пацієнта, які реєструються під час застосування наркозу.

Ведеться протокол доопераційної підготовки за відповідними призначеннями медикаментозних препаратів і показниками функціонального стану пацієнта.

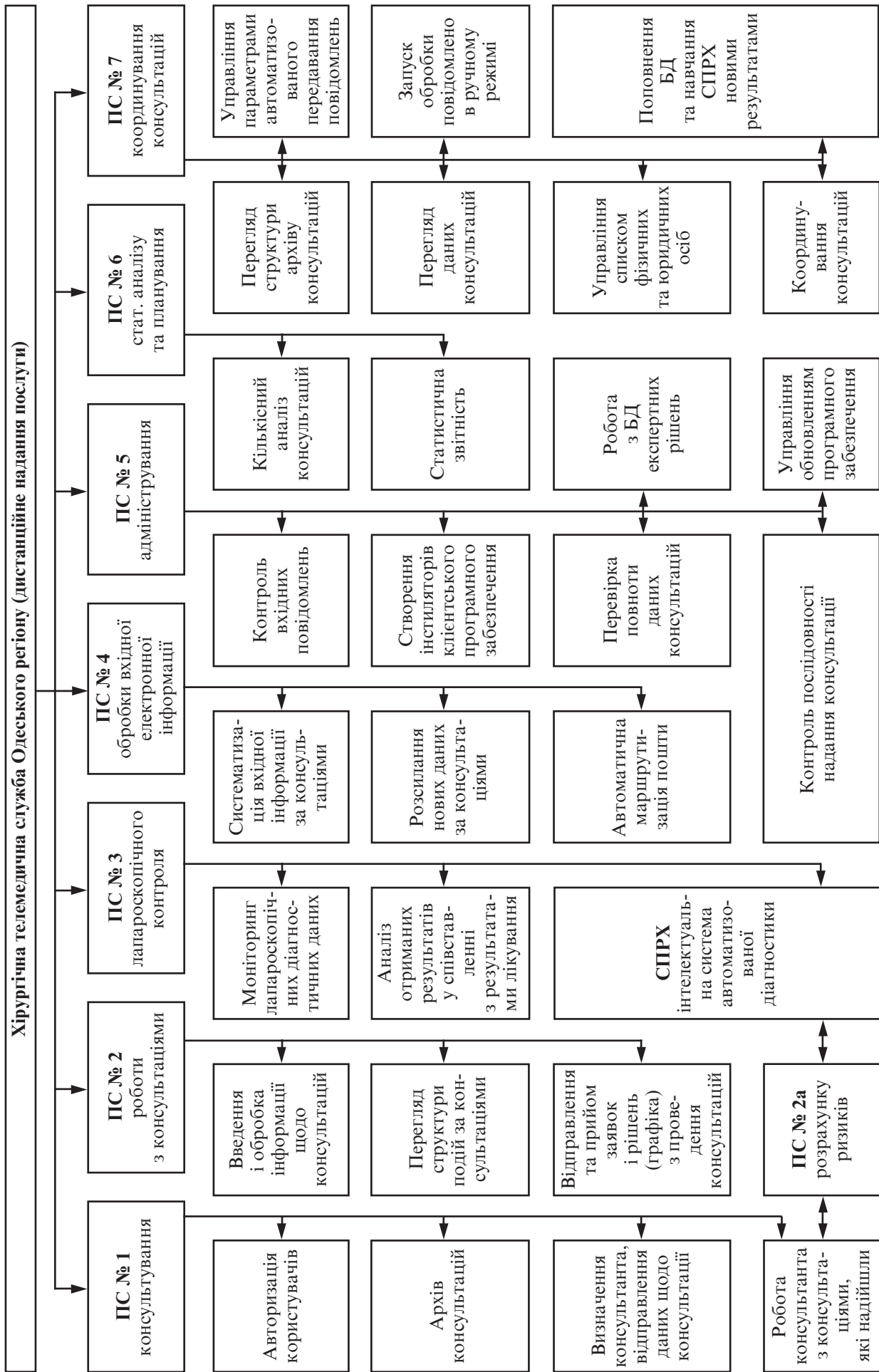


Рис. 1. Хірургічна телемедична служба Одеського регіону (дистанційне надання послуги): БД — база даних; ПС — підсистема; СПРХ — система прийняття рішень хірургом

Крім того, перед втручанням медична сестра здійснює опитування відповідно до протоколу (дод. 1) з приводу останнього прийому їжі, останнього застосування медикаментозних препаратів, а також відповідає на запитання та інформує пацієнта стосовно анестезії (наркозу) й оперативного втручання (див. дод. 1).

Згідно з наведеним протоколом, медична сестра приймає рішення щодо проведення додаткового дослідження. Наприклад, зважає на необхідність виконання електрокардіографії у пацієнтів з порушеннями клапанного апарату серця в анамнезі або проведення функціонального навантажувального тесту у пацієнтів з проблемами системи дихання. Це рішення вноситься до протоколу і засвідчується анестезіологом.

Спірометрія за умов стаціонару є зручним та інформативним тестом, який досить просто виконати і завдяки якому можливо зменшити кількість пацієнтів з показаннями до проведення тестів із функціональним навантаженням.

Перед проведенням оперативного втручання медсестра враховує результати — інформацію, яку було отримано при наданні первинної медичної допомоги, що зокрема пов'язана з необхідністю застосування певних медикаментозних препаратів, наприклад підшкірного введення антикоагулянтів, або оптимізує дози антидіабетичних препаратів. Подібні процедури є максимально ефективними щодо скорочення післяопераційного періоду перебування у шпиталі [1; 8].

Інформація про високий ризик у пацієнта вноситься в електронну форму «Високий післяопераційний ризик», що є доступною (надсилається) хірургу, який виконуватиме втручання, анестезіологу, а також від-

силається до головних спеціалістів клініки, у тому числі з питань, які зумовили підвищення періопераційного ризику (лікар-кардіолог за наявності ішемічної хвороби серця у пацієнта, ендокринолог — при діабеті, офтальмолог — за наявності відповідних ускладнень діабету і т. п.).

Визначення високого ризику та можливих ускладнень є тією інформацією, яка доводиться до відома пацієнта. При інформуванні пацієнта вирішуються такі питання:

— чи є конфіденціальним бажання пацієнта щодо виконання операції, у тому числі, чи досить виваженими були випадки застосування альтернативних методів лікування порівняно з хірургічним втручанням;

— впевнитись у тому, чи є адекватним лікування з урахуванням супровідних захворювань;

— чи проведена оцінка ризиків виникнення летального кінця;

— яким чином планується зменшити періопераційні ризики;

— чи є достатньо часу та можливостей для ефективного зниження періопераційних ризиків.

Таким чином, акцент на визначенні характеру періопераційних ризиків та засобів їх зниження є важливою складовою роботи, що впливає на показники ефективності самого оперативного втручання [4; 6; 7; 15].

Перелік учасників оцінки періопераційних ризиків включає таких спеціалістів:

— лікар-хірург (оцінка ризиків за результатами клініко-лабораторного обстеження);

— анестезіолог (виконання протоколу й оцінка ризику анестезії);

— медична операційна сестра (результати додаткових обстежень, що мають значення для оцінки ризику);

— суміжні спеціалісти (за необхідності та з приводу супровідних захворювань);

— оператор телемедичного центру ООКЛ (на відповідний запит забезпечує доступ до бази даних телемедичного центру та маршрутизацію медичної інформації).

Оцінка та заходи зниження періопераційних ризиків

Ризики виживання пацієнтів є зазвичай передбачуваними [3; 10; 15]. Відповідні прогностичні дані зумовлюють тактику підготовки пацієнта до втручання, визначення методу анестезії.

При оцінці ризиків відбувається взаємодія хірурга, анестезіолога та лікаря відділення інтенсивної терапії з метою прийняття рішень щодо таких тактичних дій:

— надання інструкцій медичній сестрі з питань передопераційної підготовки пацієнта;

— визначення передопераційних загальних і медикаментозних заходів;

— проведення консилиуму за участі хірурга, анестезіолога і лікаря відділення інтенсивної терапії;

— визначення методів проведення внутрішньоопераційного моніторингу пацієнта;

— особливості ведення післяопераційного періоду з наданням медичної допомоги пацієнту.

Інформація щодо вказаних позицій дозволяє вирішити питання ефективного розподілу ресурсів лікувального закладу й оптимізувати передопераційний період надання хірургічної допомоги.

Оцінка дев'яти незалежних факторів є критичною щодо прогнозу [11]:

1) вік пацієнта;

2) стать;

3) соціально-економічний стан [14];

4) показники споживання кисню при проведенні функціо-

нальної кардіопульмональної проби [4; 9; 13];

5) діагностика ішемічної хвороби серця [5];

6) діагностика недостатності серцевого м'яза;

7) діагностика ішемічного стану мозку (тимчасові розлади кровопостачання мозку, інсульт);

8) діагностика недостатності нирок [6];

9) діагностика захворювань периферичних артерій [5; 13].

За даними [3], пре- та післяопераційні ризики виникнення летального кінця, а також ускладнень можуть бути ефективно передбачуваними на основі урахування зазначених інформаційних показників (дод. 2).

Кардіопульмональний навантажувальний тест (визначення показника споживання кисню) та урахування таких факторів, як артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, паління, хронічні обструктивні захворювання легень і діабет, є важливими щодо передбачення виживання пацієнта в післяопераційному періоді [11; 14].

Слід зазначити, що проведення в передопераційному періоді кардіопульмонального навантажувального тесту (контрольоване дозоване зростання фізичного навантаження у тесті ходіння) дозволяє визначити основну причину зниження споживання кисню — стан легень, серця або периферичні захворювання. Тест також може бути ефективним інструментом скринінгу щодо ішемічного захворювання серця [4; 13].

Слід наголосити, що виконання кардіопульмонального навантажувального тесту не потребує додаткових матеріально-технічних ресурсів і при його здійсненні досвідченим персоналом займає 30 хв і ще 30 хв — обговорення результатів тестування (у тому числі з пацієнтом). Цей час відповідає тривалості академічного занят-

тя лікаря-інтерніста і має високе навчальне значення, для чого відповідна інформація поповнює базу даних системи навчання (див. рис. 1).

Особливості планового надходження пацієнта до стаціонару

Анестезіолог відіграє центральну роль у забезпеченні безпеки пацієнта в періопераційному періоді [1; 3]. Індивідуальний вибір методу анестезії, повноти надання інформації пацієнту до операції, наявності достатнього проміжку часу для введення пацієнта в передопераційний стан є предметом відповідальності анестезіолога і невід'ємною частиною самого операційного втручання. Відповідна інформація повністю вноситься до протоколу проведення операції, що розміщується в захищеній від додаткового редагування формі в базі даних [2]. На цьому етапі також з'ясовуються всі індивідуальні особливості та проблеми пацієнта, які можуть визначити ризики відповідних ускладнень.

Отже, передопераційний етап застосування анестезії включає:

— встановлення інформації, якою обмінюється лікар з пацієнтом та за відповідних умов — з членами його сім'ї;

— визначення адекватності періопераційних заходів, у тому числі організації надання допомоги пацієнту інтраопераційно та в післяопераційному періоді;

— підтвердження плану лікувальних заходів у процесі обміну інформацією між хірургом і анестезіологом, включаючи визначення методів премедикації, типу анестезії, аналгезії, антиеметичних заходів. Отримують підтвердження інформованості пацієнтів щодо передопераційних заходів, включаючи індивідуальні особливості проведення відповідних процедур;

— переконання в тому, що пацієнт розуміє необхідність проведення оперативного втручання і бажає його виконання [3];

— впевнення в резервуванні ліжка в реанімаційному відділенні лікарні.

Анестезіолог за необхідності визначає відповідні ризики зі спеціалістами-консультантами. Консультант впевнюється в адекватності заходів, застосованих анестезіологом на етапі підготовки пацієнта до оперативного втручання. Наявність невідповідностей заходів індивідуальним потребам пацієнта зумовлює відтермінування втручання. Відтермінування втручання є відповідальним рішенням, інформація щодо якого вноситься в електронну форму документа «Причини відтермінування оперативного втручання», з яким ознайомлюють як пацієнта, його родичів, так і всіх учасників виконання операції, адміністрацію медичного закладу. Зазвичай подібною причиною є виявлення ідіосинкразії пацієнта до основного спектра медикаментів, застосування яких передбачається на етапі анестезії. Одним із способів розв'язання подібних проблем є встановлення паралельних протоколів проведення анестезії на попередньому етапі.

При скасуванні оперативного втручання до обов'язків анестезіолога входять такі завдання:

— пояснення причин скасування операції як самому пацієнту, так і його родині;

— пояснення причин скасування членам команди, задіяної в наданні хірургічної допомоги пацієнту;

— документування причин скасування оперативного втручання і рекомендації для подальшої оптимізації надання медичних послуг пацієнту;

— вживання заходів щодо подальшого безпечного надання хірургічної допомоги пацієнту.

Ургентне надходження пацієнта

Пацієнти, які надійшли за ургентними показаннями, мають більш високий ризик виникнення періопераційних ускладнень [13]. Особливістю надходження даної категорії пацієнтів є те, що починаючи з первинного огляду, в більшості випадків їх обстежують лікарі-інтерни.

При виконанні діагностичних процедур у пацієнтів хірургічного профілю при їхньому екстреному звертанні керуються чинними стандартами діагностики відповідних станів. Як правило, йдеться про порушення, усунення яких є життєво важливим завданням і потребує тісної взаємодії хірургів, спеціалістів відділення екстреної медичної допомоги, а також за потреби — фахівців усіх служб відділень ООКЛ. Метою взаємодії є втілення в діагностичний процес найбільш високоякісного діагностичного стандарту, запобігання помилкам у зв'язку з неналежною увагою до симптомів, які можуть залишитися непоміченими, а також запобігання надмірно тривалому періоду голодування та обмеження прийому води, що має особливо велике значення при звертанні за допомогою пацієнтів похилого віку.

Між хірургами, анестезіологами і лікарями реанімаційного відділення і інтенсивної терапії відбувається обмін інформацією з метою щонайкращого урахування інтересів пацієнта. Результатом є знаходження збалансованого рішення щодо усунення протиріччя між затримкою у наданні відповідної хірургічної допомоги та виконанням оптимальних медичних

призначень у доопераційному періоді. На цьому етапі чітко визначають можливі ризики. Обмін інформацією документується в медичній картці пацієнта, особливо у разі прийняття відповідних рішень:

— щодо проведення процедури введення анестетиків після того, як було виконано раніше пропущені додаткові діагностичні процедури і/або якщо стан пацієнта було оптимізовано;

— щодо терміну виконання чітко зрозумілого хірургічного втручання, якщо його можна коригувати іншими додатковими заходами. При цьому керуються тим, що найбільш важливими є питання безпеки пацієнта і врахування його інтересів.

Особливості інформаційного забезпечення прийняття рішень у пацієнтів дитячого та юнацького віку

У пацієнтів дитячого та юнацького віку при проведенні процедур передопераційної підготовки необхідно зважати на психологічні відмінності цих хворих від дорослих і необхідність участі батьків у прийнятті рішення [3].

Так, надання відповідної допомоги дітям потребує, перш за все, урахування їх особливих потреб так само, як і урахування інтересів сім'ї. Згідно з даними [5], принаймні 90 % хірургічних втручань у дітей проводиться за умов денного стаціонару. Вичерпна інформація щодо деталей хірургічного втручання надається у відносно великому обсязі не тільки пацієнтам, а й батькам з метою створення коректного уявлення щодо засобів подолання можливих ускладнень. При цьому пацієнти також є учасниками-партнерами прийняття відповідних рішень, у тому числі з правом вибору тактики лікування [15].

Перед надходженням до стаціонару надається вичерпна інформація щодо особливостей хірургічного втручання з приводу встановленого діагнозу пацієнтам і батькам — під час першого амбулаторного прийому. Причому батькам надається письмово оформлена інформація про хірургічний метод лікування та спосіб анестезії, а також інструкція щодо терміну вживання та виду їжі, а також води перед втручанням [3] (див. дод. 1). У цей період крисними щодо прийняття рішення є ознайомлюваний візит пацієнта/батьків до передопераційного відділення, також ознайомлення з хірургічним відділенням у цілому.

До передопераційного обстеження входить визначення історії з моменту тривалості виношування дитини, з'ясування в анамнезі деталей пологів, наявності природжених вад розвитку, набутих захворювань, особливо таких, які позначаються на функціональному стані серцево-судинної системи. Важливим є з'ясування в анамнезі попередніх анестезій, а також подібних випадків у сім'ї, особливо якщо були проблеми з індивідуальною чутливістю до анестетиків. При виявленні подібних станів проводять дослідження на наявність серпоподібних клітин крові, особливо в іноземних громадян. З точки зору застосування інтубаційної техніки, важливим є визначення наявності дефектів порожнини рота, трахеї (втрата зубів тощо).

Після надходження до стаціонару. Для дітей є спеціалізовані палати, до яких вони надходять за добу до виконання операції. До роботи у цих палатах залучено середній медичний персонал, навчений поведженню з дітьми і батьками [7].

Виконується закон про отримання інформованої згоди на

проведення оперативного втручання. Причому особливістю є те, що у разі негативної реакції дитини — відмови в категоричній формі від втручання в останній момент, згода батьків є вирішальною. Може виникати і ситуація з відмовою батьків — у цьому разі, спираючись на життєві показання, вирішальним є рішення медичного консилиуму, який бере на себе відповідальність [15].

Анестезіолог перед проведенням процедури анестезії зустрічається з батьками дитини і ще раз інформує про деталі проведення, обговорює особливості підготовки до анестезії та повторно впевнюється у згоді батьків на проведення оперативного втручання. Дотримуються таких процедур і правил:

— під час надходження пацієнту проводять контроль маси тіла, визначають частоту пульсу та температуру;

— впевнюються у тому, що інформація, яка надається пацієнту та батькам, є вичерпно зрозумілою;

— методи анестезії (внутрішньовенний/інгалаційний) повинні бути обговорені і, якщо це можливо, враховані побажання батьків (пацієнта);

— при виконанні внутрішньовенної анестезії обов'язковим є застосування анестетичного гелю в зоні проведення пункції вени, у тому числі при ургентних ситуаціях;

— незначній кількості пацієнтів дитячого віку анестезія може бути виконана більш ефективно шляхом застосування пероральних анестетиків, що потребує більш детального обговорення із задіяними в наданні хірургічної допомоги спеціалістами і пацієнтом;

— дітям дозволяється використовувати зручну повсякденну форму одягу;

— процедури проведення анестезії можуть відбуватися за

присутності батьків (за взаємною згодою);

— медична сестра супроводжує батьків під час здійснення премедикаційної анестезії;

— батьки запрошуються до палати в момент відновлення свідомості дитини після операції.

Проведення тестів і додаткових досліджень. Рутинна підготовка — проведення досліджень (лабораторних, інструментальних) — дорого коштує, потребує значних трудовитрат, а їхнє значення врешті-решт може виявитися досить сумнівним. Особливо непевними подібні дослідження є щодо ризиків ускладнень, а марнування часу на їх проведення може призвести до хибних результатів.

Національний інститут здоров'я і клінічної ефективності Великої Британії (NICE) рекомендує як доопераційну підготовку проведення таких тестів (дод. 3) [15]:

— електрокардіографія проводиться в усіх випадках у пацієнтів віком після 80 років; у пацієнтів віком після 60 років і при тяжкості хірургічного втручання ≥ 3 бали; а також за наявності захворювань серцево-судинної системи; при захворюваннях нирок середньої тяжкості;

— загальний аналіз крові виконується в усіх випадках, якщо вік пацієнта перевищує 60 років і тяжкість хірургічного захворювання ≥ 2 бали; у всіх дорослих при тяжкості захворювання ≥ 3 бали; при тяжких ураженнях нирок;

— дослідження сечі з визначенням електролітичного складу та рівня креатиніну проводиться, якщо вік пацієнта перевищує 60 років і тяжкість хірургічного захворювання ≥ 3 бали; в усіх випадках у дорослих, коли тяжкість захворювання перевищує 4 бали; при будь-яких захворюваннях нирок; при

тяжких захворюваннях серцево-судинної системи;

— тест на вагітність у жінок фертильного віку;

— пошук серпоподібних еритроцитів у сім'ях, де раніше було діагностоване відповідне захворювання, а також в осіб, у яких предки були вихідцями із країн Африки, афро-карибського походження, а також з Азії, Середнього та Близького Сходу, східних країн середземноморського басейну;

— рентгенологічне дослідження грудної клітки. Історія хвороби та проведення загального дослідження дозволяють досвідченому медичному персоналу з найбільш високою ефективністю застосувати результати рентгенологічного дослідження для діагностики стану органів грудної клітки, діагностики супровідної патології. Останні результати рандомізованих доказових досліджень свідчать, що якщо у пацієнтів — як дітей, так і дорослих, відсутня супровідна патологія (фізичний стан за шкалою ASA 1–2 бали — див. дод. 4) на момент виконання хірургічного втручання, то немає необхідності здійснювати рентгенологічне дослідження стану органів грудної клітки [15].

Потрібно зважати також на локальні протоколи, складені в хірургічному відділенні, які слід додатково застосовувати, орієнтуючись на вік пацієнта, супровідні захворювання, а також залежно від технології виконання хірургічного втручання. Так, при анемії (гемоглобін < 12 г/дл⁻¹ для жінок і < 13 г/дл⁻¹ для чоловіків), — потрібно визначити безпосередньо перед плановим хірургічним втручанням, при проведенні планового усунення анемії шляхом орального прийому препаратів заліза, що є більш прийнятним, ніж внутрішньовенна трансфузія еритроцитарної маси крові [5].

Ургентний характер, обсяг та особливості хірургічного втручання, а також специфічні характеристики стану пацієнта визначають раціональний баланс між ступенем реверсії проявів анемії та необхідністю подальшого виконання хірургічного втручання. Усунення необхідності передопераційної трансфузії крові з метою припинення проявів анемії найбільш ефективно досягається тоді, коли передопераційна функціонує у тісному зв'язку з іншими відділеннями і з урахуванням обсягу надання первинної медичної допомоги.

Виявлення пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком здійснюється відповідно до шкали тяжкості системних захворювань (див. дод. 5), функціональних резервів організму хворого, а також виду оперативного втручання [9]. Тест на визначення функціональних резервів включає необхідність проведення електрокардіографічного дослідження, кардіоваскулярний тест фізичного навантаження.

Ризики післяопераційного періоду

Визначення післяопераційних ризиків дозволяє ідентифікувати на доопераційному етапі фактори, які забезпечують:

— підтримку пацієнтів на доопераційному етапі, яку вони самі можуть ефективно контролювати;

— ідентифікацію важливих факторів ризику для пацієнта і започаткування попереднього виконання заходів, які стримують їх реалізацію;

— редукцію ризику для пацієнта й оптимізацію стану хворого на доопераційному етапі;

— ідентифікування та зниження впливу можливих труднощів при проведенні анестезії;

— зниження рівня страху, тривоги, усунення непорозуміння шляхом детальних пояснень специфічних медичних термінів/маніпуляцій, надання письмової інформації та проведення відповідних обговорень.

Часто пацієнти не користувались раніше анестетиками. Незважаючи на те, що багато пацієнтів не зустрічаються з анестезіологом до проведення втручання, його аргументи щодо безпечності процедури повинні бути доведені пацієнту особисто у день виконання втручання або напередодні при планових втручаннях.

З анестезіологом пацієнт має нагоду обговорити надання періопераційної допомоги, ще раз впевнитися в безпечності процедури, передбачуваності всіх можливих ризиків, дізнатися про процедури анестезії, якщо раніше такі були, а отже, знизити страх, тривогу.

Обговорення має бути чітким і аргументованим, торкатися питань коректності обраного методу анестезії, післяопераційного знеболювання, запобігання нудоті та її лікування, блювання, передопераційного періоду голодування та інших питань, які порушує пацієнт. Надзвичайно важливим є вичерпне та обґрунтоване пояснення, яке слід надавати хронічним хворим щодо вчасності проведення оперативного втручання.

На порталі телемедичної мережі запроваджено інформацію для пацієнта з низки питань щодо підготовки до операції та забезпечення безпечності її виконання. Також до подібних матеріалів залучено ресурси Королівського коледжу анестезіологів (Велика Британія; <http://www.rcoa.ac.uk>). Подібні матеріали забезпечують ефективність налагодження діалогу між медичними працівниками і пацієнтами.

Додаток 1

Правила періопераційного вживання їжі

У дорослих пацієнтів слід дотримуватись правила «2–6» [3]:

— «2» — вживання води не пізніше, ніж за 2 год до анестезії;

— «6» — доопераційне вживання їжі не пізніше, ніж за 6 год до анестезії (тверда їжа та молочні продукти);

— необхідно мати у своєму розпорядженні додаткові заходи на випадок високого ризику регургітації та аспірації.

Післяопераційне відновлення харчування відбувається за певними рекомендаціями: пацієнтів заохочують до вживання води, коли виникає у них таке бажання, за умови відсутності протипоказань.

У дітей доопераційна підготовка також здійснюється за правилом «2–6»:

— «2» — вживання води та інших рідин за 2 год до анестезії;

— «4» — вживання материнського молока за 4 год до анестезії;

— «6» — вживання штучного молока, коров'ячого молока та твердої їжі за 6 год до анестезії.

Передбачаються заходи при виникненні у дітей з високим ризиком регургітації та аспірації.

Післяопераційне відновлення перорального прийому їжі у дітей без супровідних захворювань (ризиків) відбувається за правилом: пероральне пиття пропонується відразу після опритомнення після анестезії, за умови відсутності протипоказань.

Додаток 2

Визначення ризику вживання пацієнтів

Оцінку ризику вживання пацієнта здійснювати за визначенням таких факторів:

1. Вік. Виходили з того, що ризик виникнення летального кінця подвоюється кожні сім років, починаючи з 10-річного віку. Таким чином, 90-річний пацієнт має місячний ризик, який у 5000 разів вищий порівняно з 10-річним пацієнтом. При оцінці цього фактора орієнтувались на відповідні табличні дані, рекомендовані для медичних закладів Великої Британії (www.gad.gov.uk).

2. Стать. Чоловіки мають в 1,7 разу більш високий ризик летального кінця, ніж жінки такого ж віку.

3. Соціально-економічне положення пацієнта. Хворі з низьким матеріальним достатком мають вдвічі вищі ризики порівняно із заможними пацієнтами.

4. Зайняття фізичними вправами (фітнес та ін.). Тест з кардіопульмональним фізичним навантаженням є важливим і включений до стандарту передопераційної підготовки пацієнта в країнах ЄС. Проведення тесту передбачає розрахунок максимуму виразності метаболічного еквівалента (MET), де 1 MET дорівнює рівню споживання кисню 3,5 мл/(кг·хв); при цьому належні значення показника для пацієнта розраховують за формулами:

а) для чоловіків:

$$18,4 - (0,16 \times \text{вік});$$

б) для жінок:

$$14,7 - (0,13 \times \text{вік}).$$

Ризик летального кінця розраховують як результат множення показника MET на 1,2, якщо визначений показник є нижчим, і на 0,84, якщо він є вищим від зазначеної належної величини.

Діагнози інфаркту міокарда, серцевої недостатності, інсульту, захворювання периферичних артерій, а також недостатності нирок ([креатинін] > 150 мкм/л) — кожне з наведених усклад-

нень розраховують шляхом множення загального ризику виникнення летального кінця на 1,5. Діагнози грудної жаби та тимчасових порушень мозкового кровообігу вираховують шляхом множення на 1,2.

Додаток 3

Визначення тяжкості запланованого хірургічного втручання (доопераційний тест за шкалою Національного інституту здоров'я (NICE), Велика Британія)

Приклади належності до Класу 1: діагностична ендоскопія або лапароскопія, біопсія тканини молочних залоз.

Приклади належності до Класу 2: пахова грижа, варикозна венозна хвороба, аденотонзилектомія, артроскопія колінного суглоба.

Приклади належності до Класу 3: тотальна абдомінальна гістеректомія, простатектомія, люмбарна дисектомія, тиреоїдектомія.

Приклади належності до Класу 4: заміна суглоба, артеріальна реконструкція, видалення товстої кишки; радикальні втручання на тканинах шиї.

Додаток 4

Визначення фізичного стану пацієнта за шкалою американської асоціації анестезіологів (ASA)

Клас 1: практично здорові — пацієнти, які не мають виражених супровідних захворювань, і в анамнезі відсутні тяжкі захворювання.

Клас 2: пацієнти із системними захворюваннями.

Клас 3: пацієнти з тяжкими системними захворюваннями.

Клас 4: пацієнти з тяжкими захворюваннями, які становлять постійну загрозу для життя.

Клас 5: пацієнти, які не мають шансів вижити за відсутності оперативного втручання.

Клас 6: пацієнти з діагностованою смертю мозку, які можуть в перспективі слугувати донорами органів.

Додаток 5

Результати доопераційного тестування (за NICE) і визначення рівнів тяжкості кардіоваскулярних захворювань

«Середній» рівень:

— середнього рівня стенокардія (немає або ж слабкі обмеження звичайної фізичної активності, наприклад, при підйомі не пропускати більше однієї сходинки);

— інфаркт міокарда більше ніж місяць тому (проведено дослідження Q-хвилі при запису на 12-канальному електрокардіографі);

— компенсована недостатність серця (немає обмежень/незначні обмеження активності, у спокої комфортний стан пацієнта);

Тяжкий рівень кардіоваскулярної патології:

— тяжка або нестабільна стенокардія (становить значні труднощі щодо здійснення повсякденної активності пацієнта);

— інфаркт міокарда, який стався менше місяця тому;

— декомпенсована серцева недостатність (помітна редукція звичайної активності, наявність патологічної симптоматики за умов спокою пацієнта);

— тяжка патологія клапанного апарату серця (синкоп, викликаний в результаті фізичного тестового навантаження, стенокардія, диспное, ортопное, виснаження серця, серцебиття).

Окремо до групи з тяжким рівнем захворювання належать хворі з ураженням нирок при вмісті креатиніну в крові вище 150 мкмоль/л.

Ключові слова: система підтримки прийняття рішень хі-

рургом, інформаційне забезпечення хірургічної діяльності, періопераційні ризики, телемедицина.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гологорский В. А. Оценка функционального состояния различных систем организма больного перед операцией / В. А. Гологорский // Справочник по анестезиологии и реаниматологии. – М., 1982. – С. 138–138.
2. Інформаційно-технічна система автоматизованої лапароскопічної діагностики / А. В. Ляшенко, М. Р. Баязітов, Л. С. Годлевський [та ін.] // Радіоелектроніка, інформатика, управління (Запоріжжя). – 2016. – № 4 (39). – С. 90–97.
3. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery / L. A. Fleisher, J. A. Beckman, K. A. Brown [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 50. – P. 1707–1732.
4. Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study / S. James, S. Jhanji, A. Smith [et al.] // Br J Anaesth. – 2014. – Vol. 112. – P. 491–497.
5. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific

statement from the American Heart Association / M. A. Hlatky, P. Greenland, D. K. Arnett [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 2408–1617.

6. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery / T. H. Lee, E. R. Marcantonio, C. M. Mangione [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1043–1049.

7. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications / S. F. Khuri, W. G. Henderson, R. G. DePalma [et al.] // Trans Meet Am Surg Assoc. – 2005. – Vol. 123. – P. 32–48.

8. Elimination of preoperative testing in ambulatory surgery / F. Chung, H. Yuan, L. Yin [et al.] // Anesthesia and Analgesia. – 2009. – Vol. 108. – P. 467–475.

9. Hollingsworth A. Cardiopulmonary exercise testing before abdominal aortic aneurysm surgery: a validated risk prediction tool? / A. Hollingsworth, G. Danjoux, S. J. Howell // British Journal of Anaesthesia. – 2015. – Vol. 115 (4). – P. 494–497.

10. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery / R. J. T. Wilson, S. Davies, D. Yates [et al.] // Br J Anaesth. – 2010. – Vol. 105. – P. 297–303.

11. Levett D. Z. Cardiopulmonary exercise testing for risk prediction in major abdominal surgery / D. Z. Levett, M. P. Grocott // Anesthesiol. Clin. – 2015. – Vol. 33 (1). – P. 1–16.

12. On the automatic laparoscopic diagnostics of liver state with Haar's features based cascade and modified Ada-boost classifiers / D. N. Bayazitov, N. V. Kresyun, A. B. Buzynovsky [et al.] // Патологія (Запоріжжя). – 2017. – 14, № 2 (40). – С. 182–187.

13. Preoperative cardiopulmonary exercise testing and risk of early mortality following abdominal aortic aneurysm repair / R. A. Hartley, A. C. Pichel, S. W. Grant [et al.] // Br J Surg. – 2012. – Vol. 99. – P. 1539–1546.

14. Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction / D. Alter, A. Chong, P. Austin [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 144. – P. 82–93.

15. Survival after postoperative morbidity: a longitudinal observational cohort study / S. R. Moonesinghe, S. Harris, M. G. Mythen [et al.] // Br J Anaesth. – 2014. – Vol. 113. – P. 977–984.

Надійшла до редакції 01.11.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 06.11.2017

УДК 614.2:61:681.03

А. Б. Бузиновський, О. С. Коваленко, Д. М. Баязітов, О. О. Буднюк

КОНЦЕПЦІЯ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІДТРИМКИ РІШЕНЬ ХІРУРГА НА ЕТАПАХ НАДАННЯ ДОПОМОГИ ХВОРИМ

У роботі наведені ключові інформаційно-методичні характеристики, які забезпечують коректність прийняття рішень щодо надання хірургічної допомоги хворим хірургічного профілю. Необхідним компонентом прийняття рішень хірургом є визначення періопераційних ризиків у пацієнта, величина яких впливає на ефективність відповідних втручань. Уніфікація розрахунку ризиків на основі міжнародного досвіду країн — членів ЄС є важливим елементом прийняття рішень щодо ефективної хірургічної допомоги пацієнту. На різних етапах надання хворим хірургічного профілю медичної допомоги: дистанційного телемедичного консультування, передопераційного періоду при надходженні як за ургентними показаннями, так і в плановому порядку, внутрішньоопераційному та післяопераційному етапах — регламентуються обов'язки лікаря-хірурга, анестезіолога, медичної операційної сестри, а також оператора телемедичного центру. Взаємодія персоналу супроводжується заповненням відповідних форм електронних документів, їх кругообігом, який є детермінованим функціональними обов'язками учасників, а також зверненням до бази даних телемедичної регіональної системи за необхідності прийняття рішень щодо виконання хірургічного втручання.

Ключові слова: система підтримки прийняття рішень хірургом, інформаційне забезпечення хірургічної діяльності, періопераційні ризики, телемедицина.

UDC 614.2:61:681.03

A. B. Buzynovsky, O. S. Kovalenko, D. M. Bayazitov, O. O. Budnyuk

CONCEPTION ON THE SURGEON DECISION INFORMATION SUPPORTING SYSTEM REALIZED AT DIFFERENT STAGES OF MEDICAL SERVICE DELIVERING

The key informational and methodic characteristics for correct decisions undertaking in the course of surgical medical service providing are delivered. The perioperative risks identification strongly influences the effectiveness of surgical intervention and is necessary for surgical decisions generation. Hence the unified approach for the risks recalculation, which might be made on the basis of European Countries standards, is extremely important for the effective surgical help deliberation and delivering. The functional duties of surgeon(s), anesthesiologist, nurse(s) as well as operator of telemedical center are prescribed at different stages of delivering surgical help for patients. Hence, those duties are specific at stage of distant telemedical consultations, preparation for operative treatment, intraoperative and postoperative stages. Performing duties by staff is followed by filling in proper electronic documents with the turnover and exchange with information, interaction with the data base of regional telemedical system with regard to elaborate surgical decisions.

Key words: system of surgical decision support, informational support of surgical activity, perioperative risks, telemedicine.

М. М. Куртова,
І. Г. Кольцова, канд. мед. наук, доц.,
А. П. Боровик, канд. мед. наук,
Є. В. Тарасов

ВИВЧЕННЯ ПРОФІЛЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО ІНГАЛЯЦІЙНИХ АЛЕРГЕНІВ У ПАЦІЄНТІВ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Одеський національний медичний університет

Алергічні захворювання розповсюджені на всіх континентах, за виключенням Антарктиди. Клінічні прояви алергії зареєстровані майже у 25 % населення розвинених країн і значно менше у країнах, що розвиваються [1]. Визначені основні групи алергенів, що спричиняють гіперчутливість: рослинні, побутові, тваринні, харчові, інсектні та ін. Проте епідеміологія алергічних захворювань є географічно залежною. Так, профіль сенсibilізації до рослинних, тваринних і інсектних алергенів зумовлений ареалами їх розповсюдженості; сенсibilізація до побутових і харчових алергенів — соціально-побутовими умовами та характером харчових звичок специфічної популяції. З огляду на це, важливо мати епідеміологічні дані, що характеризують сукупність алергенів для кожного конкретного географічного регіону. Це дозволить лікарям швидше встановити діагноз, звзвити коло пошуків причинно-значущих алергенів і призначити лікування. Ця інформація також могла б бути корисною для уповноважених установ регіону з метою контролю та боротьби з основними рослинними чинниками алергічних захворювань.

Варто зауважити, що рослинні та інсектні алергени є глікопротеїдами, тобто мають у своєму складі, окрім специфічного поліпептиду, один або кілька карбогідратних ланцюгів

(cross-reactive carbohydrate determinants — CCD) [2], що також можуть індукувати синтез IgE-антитіл, але клінічне значення їх остаточно не визначено [3; 4]. Неспецифічність CCD — одна з причин хибнопозитивних результатів під час серологічної діагностики алергічних захворювань. У зв'язку з тим, що такі випадки є діагностичною проблемою для лікарів-алергологів, важливо було б знати загальну кількість позитивних на CCD осіб у популяції пацієнтів з проявами алергічних захворювань і запропонувати для них у подальшому алгоритм діагностики.

Мета дослідження — виявити алергени, що найчастіше спричиняють інгаляційну алергію у пацієнтів з проявами алергічних захворювань (алергічний риніт, кон'юнктивіт, бронхіальна астма, поліноз) у Південному регіоні України та визначити частоту позитивності до CCD-маркера.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2015–2016 рр. нами були обстежені 742 пацієнти, які проживають у Південному регіоні України (Одеська та Миколаївська області) з клінічною підозрою або встановленим діагнозом алергічного риніту, кон'юнктивіту, бронхіальної астми, полінозу на наявність IgE-антитіл до рослинних і побутових респіраторних алер-

генів методом імуноблотингу виробництва компанії MediWiss (Німеччина). До складу блоту входили такі маркери: рослинні — вільха, береза, дуб, ліщина, культивоване жито, полин, амброзія, суміш трав раннього цвітіння (тимофіївка, грястиця, пахуча трава звичайна) та подорожник, ромашка, кульбаба; тваринні — епітелій kota, собаки, коня, кроля, хом'яка, морської свинки, миші та пацюка; побутові — кліщі домашнього пилу (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) та муки (*Acarus siro*), плісеневі гриби (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*), отрути жалючих комах (бджоли та оси), тарганів, латексу та суміш пір'я папуг. Усі 177 блотів, використаних для діагностики, містили CCD-маркер — суміш бромелайну, пероксидази хрону та аскорбат оксидази — основних крос-карбогідратних ланцюгів.

Реакцію імуноблотингу з системою подвійної мітки проводили з цільною сироваткою крові пацієнта згідно з інструкцією виробника. Статистичну обробку виконували у програмі Excel з обчисленням стандартної похибки відсотка.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 742 обстежених пацієнтів 310 ((41,80±1,81) %) мали антитіла хоча б до одного з рослинних алергенів, представлених на блотах, причому тільки

Відсоток виявлення IgE-антитіл до рослинних алергенів у пацієнтів у Південному регіоні України

Алерген, назва (код)	Кількість позитивних	Кількість обстежених	%±m
Пізнє цвітіння			
Амброзія полинолиста (w1)	165	565	29,20±1,91*
Амброзія полинолиста коротка (w2)	83	298	27,9±2,6**
Полин звичайний (w6)	122	565	21,60±1,73***
Полин гіркий (w5)	37	177	20,90±3,06****
Раннє цвітіння			
Кульбаба (w8)	30	177	16,90±2,82
Культивоване жито (g12)	106	742	14,30±1,28
Береза (t3)	95	742	12,80±1,23
Вільха (t2)	95	742	12,80±1,23
Суміш трав раннього цвітіння (gx)	95	742	12,80±1,23
Ліщина (t4)	69	742	9,30±1,07
Ромашка (w206)	30	475	6,30±1,12
Подорожник (w9)	23	565	4,10±0,83

Примітка. * — $p < 0,01$ щодо всіх рослин раннього і пізнього цвітіння; ** — $p < 0,05$ щодо всіх рослин раннього і пізнього цвітіння; *** — $p < 0,01$ щодо всіх рослин раннього цвітіння, крім кульбаби; **** — $p < 0,05$ щодо до всіх рослин раннього цвітіння, крім кульбаби.

на антигени рослин раннього цвітіння реагували 55 ((17,70±2,17) %) пацієнтів, пізнього цвітіння — 122 ((39,40±2,77) %) пацієнти, а 133 ((42,90±2,81) %) пацієнти були позитивними до алергенів як раннього, так і пізнього цвітіння.

Відсоток виявлення IgE-антитіл до амброзії різних видів був достовірно вищим ($p < 0,01$), ніж відсоток виявлення антитіл до антигенів усіх досліджених рослин раннього цвітіння, тимчасом як до полину звичайного та полину гіркого — достовірно вищим ($p < 0,01$; $p < 0,05$ відповідно), ніж до антигенів усіх досліджених рослин раннього цвітіння, крім кульбаби. Результати аналізу представлені в табл. 1.

Серед пацієнтів, які мали позитивні реакції на рослинні алергени, найвищий відсоток виявлення антитіл реєструвався до амброзії різних видів (w1 — (66,3±3,0) %, w2 — (64,30±4,22) %; $p < 0,01$), полину різних видів (w6 — (49,00±3,17) %, w5 — (60,70±6,25) %; $p < 0,01$) та кульбаби ((49,20±6,40) %; $p < 0,05$). Майже з однаковою частотою виявлялися антитіла до пилку дерев раннього цвітіння (берези, вільхи), суміші трав раннього цвітіння та культивованого жита від (30,60±2,62) до (34,20±2,69) %. Антитіла до пилку ліщини визначали у (22,30±2,36) % обстежених, до ромашки — у (15,80±2,65) %, подорожника — у (9,20±1,83) % пацієнтів (рис. 1).

Ми проаналізували епідеміологічні дані зарубіжних видань щодо основних вивчених алергенів пізнього та раннього цвітіння у країнах Європи і світу. Згідно з публікаціями, позитивні реакції на антигени амброзії реєструвалися: від 2,3 до 9,0 % у Фінляндії, Бельгії, Італії, Великій Британії, Австрії, Франції; від 11,7 до 18,6 % у Греції, Португалії, Німеччині, Канаді, Данії, Швейцарії, Нідерландах; 26,2 % — у США. Найвищі показники позитивних реакцій визначалися у сусід-

ніх країнах: 38,0 % у Польщі, 53 % в Угорщині. Дані щодо полину розташувалися таким чином: від 4,7 до 10,8 % позитивних реакцій реєструвалися у Бельгії, Великій Британії, Ні-

дерландах, Італії, Франції, Польщі, від 16,3 до 17,6 % — у Португалії, Греції, Швейцарії, Фінляндії, від 22,5 до 31 % — у Німеччині, Данії, Італії відповідно. Найвищий відсоток реєстрував-

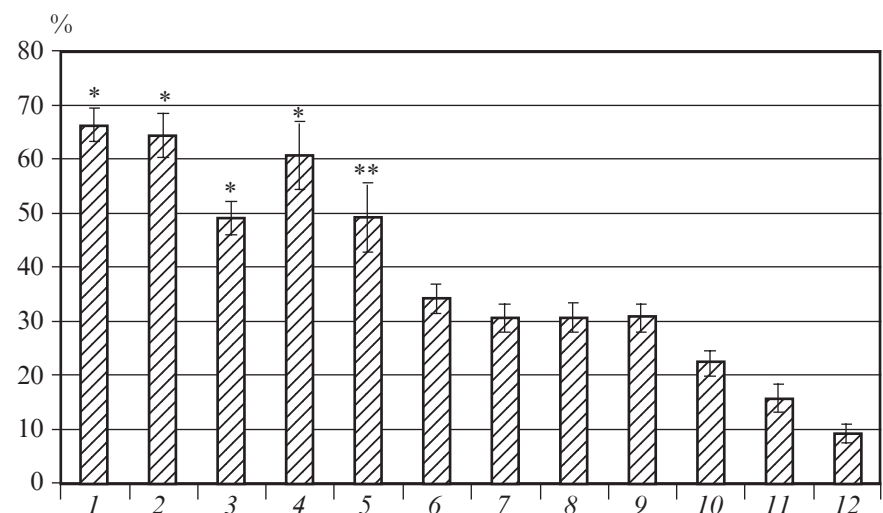


Рис. 1. Структура виявлення IgE-антитіл до різних рослинних алергенів у сенсibilізованих пацієнтів у Південному регіоні України: 1 — амброзія полинолиста (w1); 2 — амброзія полинолиста коротка (w2); 3 — полин звичайний (w6); 4 — полин гіркий (w5); 5 — кульбаба (w8); 6 — культивоване жито (g12); 7 — береза (t3); 8 — вільха (t2); 9 — суміш трав раннього цвітіння (gx); 10 — ліщина (t4); 11 — ромашка (w206); 12 — подорожник (w9). На рис. 1, 2: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$

ся, знову ж таки в Угорщині — 44 % обстежених.

В Україні, за даними літератури, до основних алергенів раннього цвітіння належать алергени берези, вільхи, ліщини та трав раннього цвітіння. Аналогічні дані щодо вказаних вище алергенів були проаналізовані в країнах Європи та США. Позитивні реакції на антигени берези демонстрували від 6,8 до 9,8 % обстежених у Португалії, Франції, Італії, Греції; від 17,6 до 20,1 % — у Бельгії, Великій Британії, Австрії, Угорщині; від 26,9 до 27,7 % — у Нідерландах, Польщі; від 34,0 до 37,6 % у Фінляндії, Німеччині. Найвищі показники реєструвалися у Швейцарії — 50,3 % та Данії — 57,4 %. Кількість позитивних реакцій до антигенів вільхи розташувалися так: від 3,1 до 10,4 % — у Італії, Португалії, Греції, Франції; від 16,0 до 16,7 % — в Угорщині, Бельгії, Великій Британії; від 21,8 до 26,3 % — в Австрії, Польщі, Фінляндії; від 34,8 до 47 % — у Німеччині, Швейцарії, Данії. До ліщини позитивні реакції спостерігалися від 7,4 до 10,3 % обстежених у Португалії, Італії, Греції; від 11,9 до 20,2 % — у Франції, Великій Британії, Бельгії, Угорщині; від 22,3 до 24,8 % — у Польщі, Нідерландах, Фінляндії, Австрії; від 35,9 до 51,7 % — у Німеччині, Данії, Швейцарії [5–8].

Виходячи з вищевказаного та за нашими даними, можна зробити висновок, що на Півдні України позитивні реакції на антигени рослин раннього цвітіння визначалися майже в тих межах, як і у більшості країн Європи, а у значній частині європейських країн показники були навіть вищими. Водночас показники виявлення антитіл до рослин пізнього цвітіння (амброзія та полин) у Південному регіоні України були вищими, ніж у більшості країн Європи (за виключенням Польщі та Угорщини), а також у США.

Із 742 пацієнтів 449 ((60,5 ± 1,79) %) мали сенсibiliзацію

до побутових алергенів (табл. 2). Було показано, що найвищий відсоток виявлення антитіл у популяції обстежених реєструвався до плісеневого гриба *Alternaria alternata* ((28,00 ± 1,65) %; $p < 0,01$) та до кліщів *Acarus siro* ((25,50 ± 2,00) %; $p < 0,01$), *D. pteronyssinus* ((22,20 ± 1,53) %; $p < 0,01$) та *D. farinae* ((17,5 ± 1,4) %; $p < 0,05$).

У пацієнтів, які мали позитивні реакції на побутові алергени, найвищі показники виявлення антитіл реєструвалися до плісеневого гриба *Alternaria alternata* ((46,30 ± 2,35) %), тобто майже у половини сенсibiliзованих пацієнтів, до кліщів *Acarus siro* ((43,50 ± 2,97) %) і *D. pteronyssinus* ((36,70 ± 2,28) %) та були

достовірно вищими ($p < 0,01$; $p < 0,05$), ніж до інших досліджених побутових алергенів. Наступними за частотою виявлення були антитіла до *D. farinae* ((29,00 ± 2,14) %), а серед алергенів епітелію домашніх тварин — до епітелію kota ((24,10 ± 2,02) %) та собаки ((21,60 ± 1,94) %), але різниця у виявленні щодо інших побутових алергенів була недостовірною (рис. 2).

За даними зарубіжної літератури, антитіла до *Alternaria alternata* реєструвалися від 0,8 до 10,3 % у Великій Британії, Фінляндії, Італії, Бельгії, Швейцарії, Нідерландах, Польщі, Австрії, Данії, Португалії та Франції;

Таблиця 2

Відсоток виявлення IgE-антитіл до побутових алергенів у пацієнтів у Південному регіоні України

Алерген, назва (код)	Кількість позитивних	Кількість обстежених	% ± m
Гриби			
<i>Alternaria alternata</i> (m6)	208	742	28,00 ± 1,65*
<i>Cladosporium herbarum</i> (m2)	71	444	16,00 ± 1,74
<i>Penicillium notatum</i> (m1)	44	742	5,90 ± 0,87
<i>Aspergillus fumigatus</i> (m3)	28	742	3,8 ± 0,7
Кліщі			
<i>Acarus siro</i> (d70)	121	475	25,50 ± 2,00*
<i>D. pteronyssinus</i> (d1)	165	742	22,20 ± 1,53*
<i>D. farinae</i> (d2)	130	742	17,5 ± 1,4
Епітелій тварин			
кота (e1)	108	742	16,40 ± 1,29
собаки (e5)	97	742	13,10 ± 1,24
пацюка (e87)	20	177	11,30 ± 2,38
миші (e88)	18	177	10,20 ± 2,27
коня (e3)	62	742	8,40 ± 1,02
хом'яка (e84)	40	742	5,40 ± 0,83
морської свинки (e6)	15	742	2,00 ± 0,52
кроля (e82)	8	742	1,10 ± 0,38
Комахи			
бджоли (i1)	32	475	6,70 ± 1,15
оси (i3)	18	475	3,80 ± 0,88
таргани (i6)	34	475	7,20 ± 1,18
Інші			
латекс (k82)	24	475	5,10 ± 1,00
суміш пір'я папуг (ex8)	4	177	2,30 ± 1,12

Примітка. * — $p < 0,01$.

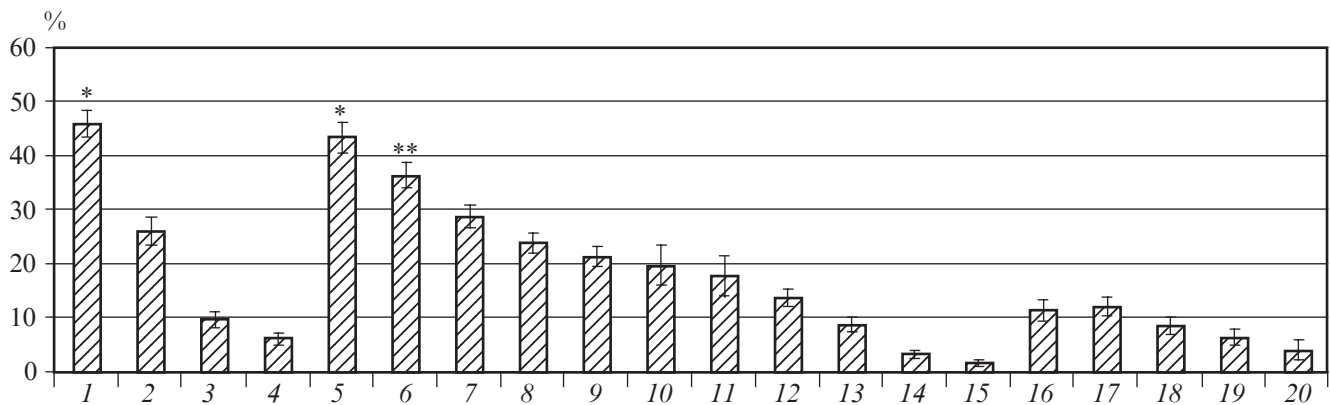


Рис. 2. Структура виявлення IgE-антитіл до різних побутових алергенів у сенсibilізованих пацієнтів у Південному регіоні України: 1 — *Alternaria alternata* (m6); 2 — *Cladosporium herbarum* (m2); 3 — *Penicillium notatum* (m1); 4 — *Aspergillus fumigatus* (m3); 5 — *Acarus siro* (d70); 6 — *D. pteronyssinus* (d1); 7 — *D. farinae* (d2); 8 — епітелій kota (e1); 9 — епітелій собаки (e5); 10 — епітелій пацюка (e87); 11 — епітелій миші (e88); 12 — епітелій коня (e3); 13 — епітелій хом'яка (e84); 14 — епітелій морської свинки (e6); 15 — епітелій кроля (e82); 16 — отрута бджоли (i1); 17 — тарган (i6); 18 — латекс (k82); 19 — отрута оси (i3); 20 — суміш пір'я папуг (ex8)

11 % — у Німеччині, 18,8 % — в Угорщині та 23,8 % — у Греції. Антитіла до *D. pteronyssinus* реєструвалися від 16,8 до 31,3 % у Фінляндії, Польщі, Австрії, Швейцарії, Бельгії та Угорщині; від 32,7 до 39,7 % у Греції, Італії, Франції та Великій Британії, а також 51,5 та 68,8 % — у Португалії. Сенсibilізація до *D. farinae* визначалася від 15,5 до 26,9 % у Фінляндії, Польщі, Австрії, Німеччині, Бельгії, Угорщині, Греції та Швейцарії; від 30,9 до 35,1 % — у Нідерландах, Великій Британії, Італії; 51,8 % — у Данії та 68 % — у Португалії. Антитіла до епітелію kota виявлялись від 16,8 до 29,4 % у Австрії, Бельгії, Нідерландах, Італії, Франції, Польщі, Португалії та Німеччині; 30,4 % — у Фінляндії, 31,7 % — Великій Британії, в Угорщині — 32,5 %, Швейцарії — 42,1 %, Данії — 49,3 %. Антитіла до епітелію собаки реєструвалися від 16,1 до 20,7 % у Австрії, Італії, Бельгії та Швейцарії; від 21,4 до 29,9 % — у Великій Британії, Швейцарії, Німеччині, Франції, Греції та Нідерландах; в Угорщині — 32,8 %, Польщі — 34,7 %, Фінляндії — 36,5 %, Данії — 56,0 % [8].

Таким чином, антитіла до побутових алергенів реєструються в Південному регіоні України не частіше, ніж у країнах Європи, а найвищий відсоток ви-

явлення антитіл був зареєстрований до плісеневого гриба *Alternaria alternata* ((28,00±1,65) %; $p<0,01$), до кліщів *Acarus siro* ((25,50±2,00) %; $p<0,01$), *D. pteronyssinus* ((22,20±1,53) %; $p<0,01$), *D. farinae* ((17,5±1,4) %; $p<0,05$).

Слід відзначити, що серед пацієнтів, які були позитивними до рослинних і побутових алергенів, лише 100 ((32,3±2,66) %) реагували на один алерген, у більшості випадків реєструвалися мультиреакції, що потенційно може ускладнювати лікування таких пацієнтів. Так, 234 пацієнти мали антитіла до 2–4 алергенів ((31,50±1,71) %), 136 — до 5–9 ((25,50±1,89) %), 63 (11,8±1,40 %) були позитивними на 10 алергенів і більше.

Однією з причин множинних позитивних результатів під час серологічної діагностики алергічних захворювань є перехресні реакції на CCD, які присутні у багатьох алергенах. З метою роздільного визначення специфічних IgE до алергенів і антитіл до CCD існують відповідні блоти, які мають цей маркер. За допомогою блотів з наявністю CCD-маркера були обстежені 177 пацієнтів. Встановлено, що 25 із 177 обстежених ((14,10±2,61) %) реагували позитивно на цей маркер. Клас реакції до CCD становив від 1 до 6 згідно з міжнародною класи-

фікацією RAST. При цьому, що вищий клас реєструвався, то на більшу кількість досліджуваних алергенів пацієнти реагували позитивно ($r=0,68$). Отже, питання множинних реакцій у пацієнтів з позитивним CCD-маркером потребує подальшого вивчення з метою удосконалення діагностичного алгоритму у цій групі пацієнтів.

Висновки

1. Показники виявлення IgE-антитіл до алергенів основних рослин пізнього цвітіння (амброзія та полин) у пацієнтів Південного регіону України становили (29,20±1,91) % і (21,60±1,73) % відповідно та були достовірно вищими ($p<0,01$), ніж показники IgE-антитіл до алергенів усіх рослин раннього цвітіння.

2. Позитивні реакції на антигени рослин раннього цвітіння відповідали аналогічним даним у країнах Європи. У структурі позитивності до рослинних алергенів найвищий показник мали амброзія різних видів (w1 — (66,3±3,0) %, w2 — (64,30±4,22) %; $p<0,01$), полин різних видів (w6 — (49,00±3,17) %, w5 — (60,70±6,25) %; $p<0,01$) та кульбаба ((49,20±6,40) %; $p<0,05$).

3. Антитіла до плісневих грибів *Alternaria alternata* в Південному регіоні України ви-

значалися частіше, ніж у країнах Європи ($28,00 \pm 1,65$ %), їхній рівень був достовірно вищим ($p < 0,01$), ніж до інших досліджених побутових алергенів. У структурі позитивності до побутових алергенів найвищий показник мали *Alternaria alternata* ($46,30 \pm 2,35$ %; $p < 0,01$), *Acarus siro* ($43,50 \pm 2,97$ %; $p < 0,01$), *D. pteronyssinus* ($36,70 \pm 2,28$ %; $p < 0,05$).

4. Кількість пацієнтів, які мали антитіла до перехресно реагуючих карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD), досягала ($14,10 \pm 2,61$ %). У цій групі була відмічена кореляція між класом реакції на CCD та кількістю позитивних реакцій на досліджувані алергени ($r = 0,68$).

Ключові слова: Південний регіон України, рослинні алер-

гени, побутові алергени, імуноблоти, CCD.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis* / Ioana Agache, Cezmi Akdis, Mubeccel Akdis [et al.] // European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – P. 62. http://eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf
2. Aalberse R. C. Clinical relevance of carbohydrate allergen epitopes / R. C. Aalberse // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 54–57.
3. Ebo D. G. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy / D. G. Ebo, M. M. Hagedorens // Clin Exp Allergy. – 2004. – Vol. 34. – P. 137–144.
4. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis / Friedrich Altmann // Allergo J Int. – 2016. – Vol. 25. – P. 98.
5. Asero R. Birch and ragweed pollinosis north of Milan: a model to investi-

gate the effects of exposure to “new” airborne allergens / R. Asero // Allergy. – 2002. – № 57. – P. 1063–1066

6. *Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey* / Samuel J. Arbes, Peter J. Gergen, Leslie Elliott [et al.] // Allergy clinical immunol. – 2005. – № 2. – P. 377–383.

7. *Geographical variations in the prevalence of atopic sensitization in six study sites across Canada* / M. Chan-Yeung, N. R. Anthonisen, M. R. Becklake [et al.] // Epidemiology and genetics. – Allergy № 65. – 2010. – P. 1404–1413.

8. *GA2LEN skin test study I: GA2LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe* / L. M. Heinzerling, G. J. Burbach, G. Edenharter [et al.] // John Wiley & Sons A/S. Allergy. – 2009. – № 64. – P. 1498–1506.

Надійшла до редакції 25.10.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. А. Мацегора,
дата рецензії 02.11.2017

УДК 616-056.43-097(477.7)

М. М. Куртова, І. Г. Кольцова, А. П. Боровик, Є. В. Тарасов

ВИВЧЕННЯ ПРОФІЛЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО ІНГАЛЯЦІЙНИХ АЛЕРГЕНІВ У ПАЦІЄНТІВ ПІВДЕННОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

У роботі були виявлені основні рослинні та побутові алергени, які спричиняють сенситизацію пацієнтів у Південному регіоні України. Серед причинно-значущих рослинних алергенів найвищі показники реєструвалися до антигенів рослин пізнього цвітіння — амброзії та полину — ($29,20 \pm 1,91$) і ($21,60 \pm 1,73$) % відповідно ($p < 0,01$) та раннього цвітіння — кульбаби ($16,90 \pm 2,82$) %. Серед побутових алергенів найвищий відсоток виявлення антитіл реєструвався до плісеневого гриба *Alternaria alternata* ($28,00 \pm 1,65$ %; $p < 0,01$), кліщів *Acarus siro* ($25,50 \pm 2,00$ %; $p < 0,01$) та *D. pteronyssinus* ($22,20 \pm 1,53$ %; $p < 0,01$). У ($81,10 \pm 1,69$) % пацієнтів реєструвалася полісенситизація.

Ключові слова: Південний регіон України, рослинні алергени, побутові алергени, імуноблоти, CCD.

UDC 616-056.43-097(477.7)

М. М. Kurtova, I. H. Koltsova, A. P. Borovyk, Ye. V. Tarasov

STUDY OF SENSIBILIZATION PROFILE FOR INHALATION ALLERGENS IN PATIENTS OF THE SOUTHERN REGION OF UKRAINE

The main plant and household allergens, which cause sensitization of patients in the Southern region of Ukraine, were revealed in the article. Among the causative-significant plant allergens, the highest rates were recorded for antigens of late flowering plants — ambrosia and mugwort (29.2 ± 1.91)% and (21.60 ± 1.73)% respectively, $p < 0.01$ and early flowering — dandelion (16.90 ± 2.82)%. Among household allergens, the highest percentage of detection of antibodies was recorded to mould *Alternaria alternata* (28.00 ± 1.65)%, $p < 0.01$ and mites *Acarus siro* (25.50 ± 2.00)%, $p < 0.01$ and *D. pteronyssinus* (22.20 ± 1.53)%, $p < 0.01$). Polysensitization was registered in (81.10 ± 1.69)% of patients.

Key words: southern region of Ukraine, plant allergens, household allergens, immunoblots, CCD.

УДК 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

А. В. Капрош,
Н. А. Мацегора, д-р мед. наук, проф.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІМУНОСУПРЕСІЇ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів

(ПТП) та формування хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) залишається однією з найгостріших проблем не тільки в Україні, а й в усьому світі [1; 3].

Найчастіше ХРТБ формується у ВІЛ-інфікованих хворих, що супроводжується переважанням у клініці дисемінацій генералізованого характеру із ураженням лімфатичної системи та

© А. В. Капрош, Н. А. Мацегора, 2017

інших органів [4; 5; 7]. До причин формування резистентності у ВІЛ-інфікованих належать: екзогенна реінфекція через наявність імуносупресії, внутрішньоклітинна трансмісія туберкульозної інфекції, розвиток синдрому мальабсорбції, що призводить до порушення всмоктуваності та зниження концентрації ПТП у плазмі крові, інтрамакрофагальне паразитування МБТ, яке дає їй можливість розмножуватися та адаптуватися до ПТП шляхом зміни своїх властивостей та ін. [2; 6; 8; 10].

Вищевикладене обґрунтовує доцільність диференційованих підходів при виборі адекватної антибактеріальної та патогенетичної терапії.

Мета дослідження — вивчити розподіл хворих на ХРТБ/ВІЛ за показниками бактеріовиділення, частоти та профілю резистентності залежно від рівня імуносупресії.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 104 хворих на ХРТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, які перебували на лікуванні в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері з 2012 по 2016 рр.

ВІЛ-інфекцію підтверджено за допомогою імуноферментного аналізу. У всіх хворих визначали кількість CD4+ лімфоцитів у 1 мкл. Для виявлення туберкульозу проводили мікроскопію мокротиння, молекулярно-генетичне дослідження із використанням тест-систем Gene Xpert MTB/Rif, культуральне дослідження на рідкому живильному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі Bactec MGIT-960 та на щільному живильному середовищі Левенштейна — Йенсена з подальшою постановкою тесту лікарської чутливості. При вивченні резистентності використовувалися такі позначення: H — Ізоніазид, R — Рифампіцин, Z — Піразинамід, E — Етамбутол, S — Стрептоміцин, Km — Канаміцин, Sm — Капреоміцин,

Ofx — Офлоксацин, Et — Етіонамід, PAS — Пара-аміносаліцилова кислота.

Залежно від ступеня імуносупресії хворі на ХРТБ/ВІЛ були розділені на дві групи:

— 1-ша група — 52 пацієнти, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 50 кл/мкл;

— 2-га група — 52 пацієнти, у яких рівень CD4+ лімфоцитів був нижче 200 кл/мкл.

Результати дослідження та їх обговорення

Більшість обстежених — це чоловіки — 57 (54,8 %). Найвища частота захворювання спостерігалася у віковій групі 29–37 років — 48 (46,2 %).

У всіх хворих була зареєстрована ВІЛ-інфекція у 4-й клінічній стадії. Ретроспективно встановлено, що основним механізмом зараження на ВІЛ-інфекцію до 1997 р. був переважно парентеральний шлях, який пов'язувався із застосуванням ін'єкційних наркотичних засобів. Однак з 2012 р. і досі (період нашого спостереження) відзначено тенденцію до зниження відсотка осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, та збільшення частки хворих, що пов'язують інфікування ВІЛ зі статевим шляхом. Так, у період 2015–2016 рр. у 1-й групі було зареєстровано 14 (26,9 %) хворих, інфікованих статевим шляхом, а у 2-й групі — 10 (19,2 %). Випадки парентерального зараження у 1-й групі були відсутні, а в 2-й групі зареєстровано лише один випадок (1,9 %).

Бактеріовиділення характеризувалося так.

У хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 < 50 кл/мкл лабораторне підтвердження туберкульозу було утрудненим, тому що серед хворих даної групи частіше реєструвалися його дисеміновані та міліарні форми без деструктивних змін. Найбільш чутливим та інформативним був бактеріологічний метод — МБТ (+) діагностовано у 48 (92,3 %) випадках; молекулярно-генетичним методом МБТ виявлені у 46 (88,5 %) хворих; найменш чутливим мікроскопічним методом — МБТ (+) зареєстровано лише у 16 (30,8 %) випадках (табл. 1).

У хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 < 200 кл/мкл вдавалося частіше виявляти збудника туберкульозу — практично однаково часто бактеріологічним та молекулярно-генетичним методами — 47 (90,4 %) та 46 (88,5 %) випадків відповідно. Мікроскопічним методом — в 1,3 разу частіше порівняно з 1-ю групою (табл. 2).

Серед досліджуваних 1-ї групи первинна резистентність була зареєстрована у 32 (61,5 %) хворих — вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ), невдачі лікування першого курсу (НЛТБ 1) становили 12 (23,1 %) випадків, рецидиви туберкульозу (РТБ) — 8 (15,4 %) випадків. Мультирезистентних форм (МРТБ) було більше утричі — 75 % порівняно з ізольованим Рифампіцин-резистентним туберкульозом (РифТБ) — 25 %.

Таблиця 1

Лабораторне підтвердження туберкульозу у хворих з рівнем CD4 < 50 кл/мкл, абс. (%), n=52

Клінічна форма легеневого туберкульозу		Вогнищевий, n=0	Інфільтративний, n=3	Дисемінований, n=32	Міліарний, n=17	Разом, n=52
Мікроскопія	M +	0 (0)	2 (3,9)	7 (13,5)	7 (13,5)	16 (30,8)
	M -	0 (0)	1 (1,9)	25 (48,1)	10 (19,2)	36 (69,2)
Бактеріологія	K +	0 (0)	3 (5,8)	29 (55,8)	16 (30,8)	48 (92,3)
	K -	0 (0)	0 (0)	3 (5,8)	1 (1,9)	4 (7,7)
ПЛР	Mг +	0 (0)	3 (5,8)	28 (53,9)	15 (28,9)	46 (88,5)
	Mг -	0 (0)	0 (0)	4 (7,7)	2 (3,89)	6 (11,5)

Таблиця 2

Лабораторне підтвердження туберкульозу
у хворих з рівнем CD4 < 200 кл/мкл, абс. (%), n=52

Клінічна форма легеневого туберкульозу		Вогнищевий, n=0	Інфільтративний, n=3	Дисемінований, n=32	Міліарний, n=17	Разом, n=52
Мікроскопія	М +	0 (0)	4 (7,7)	14 (26,9)	3 (5,8)	21 (40,4)
	М -	2 (3,9)	8 (15,4)	19 (36,5)	2 (3,9)	31 (69,6)
Бактеріологія	К +	2 (3,9)	9 (17,3)	30 (57,7)	5 (9,6)	46 (88,5)
	К -	0 (0)	3 (5,8)	3 (5,8)	0 (0)	6 (11,5)
ПЛР	Мг +	1 (1,9)	11 (21,2)	30 (57,7)	5 (9,6)	47 (90,4)
	Мг -	1 (1,9)	1 (1,9)	3 (5,8)	0 (0)	5 (9,6)

У даній групі туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) не зареєстрований. Частіше за все визначалася резистентність до ПТП 1-го ряду HRS — 18 (34,6 %) хворих та

HRZES — 10 (19,2 %) хворих. Збережена чутливість до ПТП 2-го ряду була відмічена у 40,4 %, стійкість до Et у 25 %, до Km — у 13,5 %, Ofx — у 6,3 % (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл типів туберкульозу за спектром резистентності
у хворих з рівнем CD4 < 50 кл/мкл та CD4 < 200 кл/мкл,
абс. (Q±m_q%)

Профіль резистентності до ПТП 1-го та 2-го ряду	Хворі з рівнем CD4 < 50 кл/мкл, n=52	Хворі з рівнем CD4 < 200 кл/мкл, n=52
HR	3 (5,80±0,45)	3 (5,80±0,45)
HRS	18 (34,60±0,91*)	11 (21,20±0,79)
HRE	1 (1,90±0,26*)	0 (0)
HRES	6 (11,50±0,61*)	23 (44,20±0,96)
HRZS	1 (1,90±0,26)	1 (1,90±0,26)
HRZES	10 (19,20±0,76*)	3 (5,80±0,45)
Km	7 (13,50±0,66*)	10 (19,20±0,76)
Cm	1 (1,90±0,26)	5 (9,60±0,57)
Ofx	2 (3,80±0,37*)	6 (11,50±0,61)
Et	13 (25,00±0,83*)	14 (26,90±0,85)
PAS	1 (1,90±0,26*)	4 (7,70±0,51)
Чутливі до ПТП 2-го ряду	21 (40,40±0,94)	21 (40,40±0,94)
РифТБ	13 (25,0±0,83*)	9 (17,30±0,73)
МРТБ	39 (75,0±0,83)	41 (78,90±0,78)
РРТБ	0 (0)	2 (3,90±0,37*)

Примітка. * — достовірність різниці показників 1-ї та 2-ї груп (p<0,05); HR — Ізоніазид + Рифампіцин; HRS — Ізоніазид + Рифампіцин + Стрептоміцин; HRE — Ізоніазид + Рифампіцин + Етамбутол; HRES — Ізоніазид + Рифампіцин + Етамбутол + Стрептоміцин; HRZS — Ізоніазид + Рифампіцин + Піразинамід + Стрептоміцин; HRZES — Ізоніазид + Рифампіцин + Піразинамід + Етамбутол + Стрептоміцин; Km — Канаміцин; Cm — Капреоміцин; Ofx — Офлоксацин; Et — Етіонамід; PAS — Пара-аміносаліцилова кислота; РифТБ — Ізольований Рифампіцино-резистентний туберкульоз; МРТБ — Мультирезистентний туберкульоз; РРТБ — туберкульоз із розширеною резистентністю.

У хворих 2-ї групи також на першому місці за частотою зустрічальності були нові випадки ВДТБ — 33 (63,5 %) хворих, друге місце посідали РТБ — 14 (26,9 %) випадків, найменше було НЛТБ 1 — 5 (9,6 %). За профілем резистентності до ПТП 1-го ряду з високою частотою реєстрували стійкість до HRES — 23 (44,2 %) та HRS — 11 (21,2 %), до HRZS — у 1 (1,9 %) хворого, резистентності до HRE взагалі не траплялося. Серед ПТП 2-го ряду переважно визначали резистентність МБТ до Et — 14 (26,9 %) випадків, до Km — 10 (19,2 %) та Ofx — 6 (11,5 %). Мультирезистентних форм — 41 (78,9 %) випадок — було в 4,6 рази більше, ніж РифТБ — 9 (17,3 %), та в 20,5 рази більше, ніж РРТБ, — 2 (3,9 %).

Висновки

Таким чином, проведені дослідження дозволили зробити такі висновки.

1. У хворих на ХРТБ/ВІЛ за наявності глибокого імунодефіциту, а саме, при рівні CD4 < 50 кл/мкл, у 3,4 рази частіше реєструються міліарні форми туберкульозу, ніж у пацієнтів з рівнем CD4 < 200 кл/мкл, і, навпаки, інфільтративний туберкульоз у 4 рази частіше діагностується у хворих з показниками CD4 < 200 кл/мкл, дисемінований — майже однаково часто виявляється у 1-й та 2-й групах — 61,5 та 63,5 % відповідно.

2. У хворих на ХРТБ/ВІЛ при CD4 < 50 кл/мкл бактеріологічно діагноз туберкульоз підтверджується у 92,3 %, молекулярно-генетичним методом — у 88,5 %. У групі хворих з CD4 < 200 кл/мкл МБТ виявляється майже з однаковою частотою як бактеріологічним, так і молекулярно-генетичним методами — у 90,4 та 88,5 % відповідно, останній характеризується не тільки високою діагностичною цінністю, а й дозволяє швидко отримати такий важливий показник, як наявність бактеріовиділення та чутливість до ПТП.

3. Дослідженнями було встановлено, що найчастіше як у 1-й (CD4 < 50 кл/мкл), так і в 2-й (CD4 < 200 кл/мкл) групах рееструвався ВДТБ — 61,5 та 63,5 %, ніж РТБ та НЛТБ 1, що вказує на наявність первинної стійкості у більшості хворих на ХРТБ/ВІЛ.

4. У хворих 1-ї групи (CD4 < 50 кл/мкл) резистентність до HRS була в 1,6 разу частішою (34,6 %), ніж у 2-й групі (CD4 < 200 кл/мкл) (21,2 %), а до HRZES — у 3,3 разу більшою (19,2 та 5,8 % відповідно). У 2-й групі стійкість до HRES була зареєстрована в 3,8 разу частіше (44,2 % проти 1-ї групи — 11,5 %). Стійкість ПТП 2-го ряду, а саме до Et, виявлялася майже з однаковою частотою як у 1-й (CD4 < 50 кл/мкл), так і в 2-й групі (CD4 < 200 кл/мкл) — у 25 та 26,9 % відповідно. У пацієнтів 2-ї групи частіше визначалася резистентність до таких препаратів: у 5 разів (9,6 % проти 1,9 %) — до Sm, у 4 рази (7,7 % проти 1,9 %) — до PAS, утричі (11,5 та 3,8 % відповідно) — до Ofx, в 1,4 разу (19,2 та 13,5 %) — до Km.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз, ВІЛ-інфекція, резистентність.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник) // Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України, Центр медичної статистики МОЗ України. – Київ, 2016. – 235 с.*

2. *Фещенко Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – Київ: Здоров'я, 2013. – 704 с.*

3. *Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, С. В. Зайков [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – № 1. – С. 5–9.*

4. *Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів: основні причини низьких результатів / Ю. І. Фещенко, Н. А. Литвиненко, М. В. Погребна [та ін.] // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2 (25). – С. 22–30.*

5. *Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу / А. І. Барбова, С. О. Черенько, Г. В. Старичек [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1 (24). – С. 14–16.*

6. *Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування / С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко, А. І. Барбова [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13). – С. 19–25.*

7. *Годорико Л. Д. Резистентность микобактерий туберкулеза – мифы и реальность / Л. Д. Годорико, В. И. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 60–67.*

8. *Частота і структура мультирезистентного та туберкульозу легень із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Г. Д. Штибель [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2017. – № 1 (28). – С. 24–27.*

9. *Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy / A. Trauner, S. Borrell, K. Reither, S. Gagneux // Drugs. – 2014. – Vol. 74. – P. 1063–1072.*

10. *Global tuberculosis report 2015 / World Health Organization. – Geneva: WNO, 2015.*

Надійшла до редакції 14.11.2017

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 21.11.2017*

УДК 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

А. В. Капрош, Н. А. Мацегора

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ І ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІМУНОСУПРЕСІЇ

У ВІЛ-інфікованих хворих частіше розвивається хіміорезистентний туберкульоз, ніж хіміочутливий. Причини формування резистентності мікобактерії туберкульозу різноманітні, частіше за все це екзогенна реінфекція через виражений імунodefіцитний стан хворого. Також часто спостерігається формування вторинної резистентності шляхом внутрішньолікарняної трансмісії туберкульозної інфекції за рахунок розвитку синдрому мальабсорбції та інтрамакрофагальне паразитування мікобактерії туберкульозу, яке дає їй можливість розмножуватися та адаптуватися до протитуберкульозних препаратів шляхом зміни своїх властивостей.

Лабораторне підтвердження туберкульозу у хворих на ВІЛ частково утруднене через переважання дисемінованих форм та відсутності деструкцій. Найбільш інформативними методами є бактеріологічний та молекулярно-генетичний. При використанні молекулярно-генетичного методу діагностики туберкульозу ми маємо змогу отримати високоточний результат та дізнатися про резистентність до Рифампіцину в максимально короткі терміни, приблизно через 2 год. Вивчення стану хворих на хіміорезистентний туберкульоз на фоні ВІЛ, залежно від ступеня імуносупресії, є надзвичайно важливим при виборі адекватної антибактеріальної та патогенетичної терапії.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз, ВІЛ-інфекція, резистентність.

UDC 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

A. V. Kaprosh, N. A. Matsegora

CHARACTERISTICS OF THE MYCOBACTERIA IN PATIENTS WITH CHEMORESISTANT TUBERCULOSIS AND HIV, DEPENDING ON THE LEVEL OF IMMUNOSUPPRESSION

HIV-infected patients are more likely to develop chemoresistance tuberculosis than chemosensitive one. The reasons for the formation of the resistance of mycobacterium tuberculosis are diverse, most often it is exogenous reinfection due to the expressed immunodeficiency state of the patient. Also, the formation of secondary resistance through intramuscular transmission of tuberculous infection is often observed, due to the development of malabsorption syndrome and the intramacrofaage parasitization of the MBT, which gives it the opportunity to multiply and adapt to the anti-TB drugs by changing its properties.

Laboratory confirmation of tuberculosis in HIV patients is partially difficult, due to the predominance of disseminated forms and the absence of destructions. The most informative methods are bacteriological and molecular genetic. When using the molecular genetic method of diagnosis of tuberculosis, we are able to obtain a precise result and find out resistance to rifampicin in the shortest possible time, after about 2 hours. The study of the status of patients with drug resistant tuberculosis against the background of HIV, depending on the degree of immunosuppression, is extremely important in the selection of adequate antibiotic and pathogenetic therapy.

Key words: drug resistant tuberculosis, HIV infection, resistance.

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АМЛОДИПІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Згідно з визначенням, хронічна серцева недостатність (ХСН) — це патологічний стан, при якому серце не забезпечує органи і тканини необхідною кількістю крові у відповідності до метаболічних потреб тканин [8]. Найбільш розповсюдженою патологією, що ускладнюється ХСН, є ішемічна хвороба серця (ІХС) і артеріальна гіпертензія (АГ) [1; 3]. Першопричина формування серцевої недостатності — погіршення здатності серця до наповнення (повільний вхід крові в діастолу) або спорожнення (знижений викид крові у систолу), зумовлене ушкодженням міокарда внаслідок прогресуючої гіпоксії на тлі гемодинамічного перевантаження, що супроводжується дисбалансом вазоконстрикторних і вазодилатуючих нейрогуморальних систем [2; 8].

Тому при виборі препаратів для лікування ХСН у хворих на ІХС і АГ слід враховувати їхній вплив як на коронарний кровотік, так і на системну гіпертензію та гемодинаміку в малому колі кровообігу, а саме: тиск у легеневій артерії, що формує гіпоксичні явища і впливає на перебіг ХСН [2; 7; 10].

Відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН (2017) та Європейського товариства кардіологів (2016), надання медичної допомоги хворим на ХСН передбачає засто-

сування як препаратів першої лінії інгібіторів АПФ, β -адреноблокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), блокаторів рецепторів ангіотензину II (які показані при непереносимості інгібіторів АПФ) та лікарських засобів, рекомендованих окремим категоріям хворих, як-от: діуретиків, івабрадину, нітратів, дигоксину, симпатоміметичних засобів, антикоагулянтів, статинів [2; 9].

Вазодилататори, а саме антагоністи іонів кальцію (АК), належать до додаткової групи препаратів. Їх застосування патогенетично обґрунтоване при ІХС та АГ, також вони впливають на лікувальну тактику при ХСН [10; 11]. Призначення їх сприяє зменшенню тонуусу артеріальних і (або) венозних судин. Останнє приводить до зменшення периферичного судинного опору (ЗПСО) і зниження навантаження на серце, що сприяє зростанню скоротливої функції міокарда, зменшенню кінцевого систолічного об'єму, відновленню коронарного кровотоку та зменшенню клінічних ознак ХСН [4; 12]. Відомо, що АК мають антигіпертензивну, антиішемічну, антиангінальну, ренопротекторну дію. Вони поліпшують гемодинаміку нирок, збільшують нирковий плазмотік і швидкість клубочкової фільтрації, завдяки чому вазодилатаційна дія не супроводжується затримкою рідини в організмі, не впливають на толерантність до глюкози та рівень ліпідів у крові.

Саме ці властивості препаратів дозволяють проводити підбір адекватної терапії ХСН, що ускладнює перебіг ІХС і АГ.

Сьогодні існує три класи АК, але всі антагоністи кальцію, крім амлодипіну, протипоказані при ХСН із систолічною дисфункцією, оскільки мають виражену негативну іотропну дію. Застосування АК у хворих на ХСН, зумовлену діастолічною дисфункцією, не протипоказане [3; 5; 6].

Незважаючи на численні роботи про механізм дії АК, досі залишаються не висвітленими особливості впливу амлодипіну на гемодинамічні показники залежно від ступеня серцевої недостатності та ефективність його призначення на тривалість зберігання позитивного лікувального ефекту.

Мета дослідження — вивчити характер впливу антагоніста кальцію амлодипіну, призначеного на тлі базової комплексної фармакотерапії, на основні гемодинамічних показників хворих на ХСН 2А та 2Б, що страждають на ІХС і АГ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводились у кардіологічному відділенні Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. Під наглядом знаходилися 42 хворих на ІХС у поєднанні із АГ, ускладнених СН 2А (18 осіб) та 2Б (24 особи). Середній вік хворих становив $(72,29 \pm 1,66)$ року, за гендерною ознакою переважали чоловіки (86,7 %).

Програма обстеження відповідала рекомендаціям Асоціації кардіологів України 2011 р. [8] і включала: опитування за стандартною кардіологічною анкетною ВООЗ, анкетами, що містять анамнестичні та соціально-демографічні дані, антропометрію, відображають якість життя пацієнтів; об'єктивне дослідження; лабораторні методи (загальноклінічні, біохімічні); вимірювання артеріального тиску, реєстрація електрокардіограми у спокої у 12 стандартних відведеннях, ЕхоКГ, УЗ-дослідження центрального і периферичного кровотоку, рентгенографію та статистичну обробку отриманих даних.

У дослідження увійшли хворі на ІХС і АГ з ознаками відповідної серцевої недостатності, що знаходилися на стаціонарному лікуванні повторно, раніше вони отримували стандартну терапію із застосуванням інгібіторів АПФ або БРА, β -адреноблокаторів, діуретиків, серцевих глікозидів (переважно при СН 2Б), антагоністів альдостерону, внутрішньовенних симпатоміметичних засобів (допамін та/або добутамін), антикоагулянтів або антитромбоцитарних засобів, антиатерогенних препаратів за показаннями тощо. Отриманий ефект зберігався у них від 1 до 3 міс.

У дослідження не включали пацієнтів із ХСН III стадії, IV функціонального класу за NYHA, нестабільною стенокардією, вторинними артеріальними гіпертензіями, захворюваннями нирок з порушенням їх азотвидільної функції, клапанними вадами та запальними ураженнями серця, гіпер- і гіпотиреозом, іншими хронічними соматичними захворюваннями у стані декомпенсації.

При проведенні стандартної ехокардіографії визначали такі параметри: діастолічний розмір серця (ДРС, см), діаметр кореня аорти (ДКА, см), діастолічний розмір лівого шлуночка (ДР ЛШ, см), систолічний розмір лівого шлуночка (СР ЛШ,

см), діастолічну товщину задньої стінки ЛШ (ДТ ЗСЛШ, см), систолічну товщину (СТ ЗСЛШ, см), кінцевий систолічний об'єм ЛШ (КСО ЛШ, мл), кінцевий діастолічний об'єм (КДО ЛШ, мл), діастолічну товщину міжшлуночкової перегородки (ДТ МШП, см), систолічну товщину міжшлуночкової перегородки (СТ МШП, см), кінез (К МШП, см), регургітацію на мітральному клапані (Р на МК) I ст. (компенсації), II ст. (субкомпенсації), III ст. (лівошлуночкової недостатності), IV ст. (дистрофічна), розмір лівого передсердя (ЛП, см), індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ, г/м²), тиск у ЛА (ТЛА, мм рт. ст.), фракцію викиду (ФВ, %), розмір правого шлуночка (ПШ, см), регургітацію на трикуспідальному клапані (Р на ТК), площу правого шлуночка (ПП, см²).

Для ретроспективної оцінки стан хворих визначали шляхом стандартного анкетування при повторних госпіталізаціях, електронною поштою та за телефоном.

Хворі отримували комплексну фармакотерапію препаратами першої лінії: бісопролол 2,5–5–10 мг на добу, спіронолактон 25 мг на добу, раміприл 2,5–5 мг на добу або валсартан 40–80–160 мг на добу, варфарин

(залежно від рівня МНО) або ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, розувастатин 10–20 мг на добу, торасемід 20–40 мг на добу, з-поміж вазодилаторів призначався амлодипін дозою 2,5–5 мг на добу.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані гемодинамічних показників хворих на ХСН 2А та 2Б продемонстрували достовірно ($p < 0,05$) позитивну динаміку за результатами дослідження систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) та пульсового (ПАТ) артеріального тиску; одночасно тахіаритмія змінювалася на нормальний рівень ЧСС. Це свідчило про позитивний вплив призначеного лікування на гемодинамічні показники (табл. 1).

За результатами кардіогемодинамічного УЗД серця хворих на ХСН 2А та 2Б встановлено збільшення показників ДКА, що опосередковано свідчило про перевантаження лівої половини серця артеріальним тиском і розвиток атеросклеротичного ушкодження великих артеріальних судин [1; 12]. Діастолічні та систолічні розміри ЛШ при СН 2А лише незначно перевищували норму, проте при СН 2Б — суттєво, поряд зі значним відхиленням від норми КСО й КДО ЛШ, збільшенням ДТ

Таблиця 1

Показники артеріального тиску хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію, ускладнених хронічною серцевою недостатністю 2А і 2Б, що приймали блокатори кальцієвих каналів

Гемодинамічні показники	До лікування	Після лікування
СН 2А, n=18		
САТ, мм рт. ст.	151,85±8,51	129,04±3,64*
ДАТ, мм рт. ст.	84,89±4,58	77,67±3,11*
ПАТ, мм рт. ст.	66,96±6,53	51,37±2,80*
ЧСС, уд./хв	86,48±10,30	71,07±3,53*
СН 2Б, n=24		
САТ, мм рт. ст.	136,33±9,52	127,77±6,38*
ДАТ, мм рт. ст.	81,27±5,60	75,67±4,32*
ПАТ, мм рт. ст.	55,07±6,27	51,60±4,50
ЧСС, уд./хв	93,13±10,78	75,00±7,86*

Примітка. * — достовірність відмінностей до та після лікування ($p < 0,05$).

МШП і СТ МШП в обох групах свідчило про змішану, систоло-діастолічну дисфункцію з переважанням такої при СН 2Б. В останньому випадку спостерігалось й зниження кінетичної здатності МШП.

Гемодинамічне перевантаження призвело до формування регургітації на МК у 83 % хворих на СН 2А і у 100 % — на СН 2Б із різними ступенями виразності (компенсації).

Індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ і тиск у легеневій артерії були збільшені щодо нормальних значень на тлі зниженої ФВ ЛШ в обох групах досліджених. Регургітацію на трикуспідальному клапані і збільшення розмірів правого передсердя відзначено лише у пацієнтів з СН 2Б.

Загальна насосна функція ЛШ у пацієнтів обох груп була зниже-

ною, про що свідчили достовірно менші середні значення ФВ, великі значення КСО та КДО.

Проведене комплексне лікування ХСН, що включало амлодипін на тлі стандартної терапії, сприяло позитивним змінам у клінічній симптоматиці та показниках УЗД. Так, КДО та КСО ЛШ у хворих на СН 2А зменшилися до нормальних значень ($p < 0,01$); при СН 2Б також зареєстровані позитивні зміни ($p < 0,05$), але не до референтних величин.

Фракція викиду ЛШ після лікування збільшилася в обох групах обстежуваних. Однак у групі хворих на СН 2А ФВ ЛШ зросла дещо більше — до ($58,70 \pm 4,27$) мл і досягла норми (вихідні дані — ($47,87 \pm 2,24$) мл; $p < 0,01$), проте у групі хворих на СН 2Б при позитивній динаміці цього показника ($p < 0,05$) ре-

ферентних значень не досягнуто (табл. 2).

Крім того, спостерігалось відновлення кінетичної здатності МШП в обох групах ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ при СН 2А й СН 2Б відповідно) та зменшення тиску у легеневій артерії ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ у першій і другій групах відповідно), що можна пояснити активізацією гемодинаміки на тлі діуретинів й вазодилатуючого ефекту амлодипіну.

Вищезазначені зміни кінетичних та об'ємних показників сприяли зниженню ступеня виразності ознак регургітації на мітральному ($p < 0,05$) та трикуспідальному ($p < 0,01$) клапанах й зменшенню площі правого передсердя з ($17,06 \pm 0,65$) см² до ($15,22 \pm 0,32$) см² ($p < 0,05$).

Позитивні зміни кардіогемодинаміки також сприяли досто-

Таблиця 2

Показники ультразвукової діагностики серця у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з артеріальною гіпертензією, ускладнених серцевою недостатністю 2А та 2Б, які приймали амлодипін

Показники Ехо-КС	Норма	1-ша група, СН 2А (n=18)		2-га група, СН 2Б (n=24)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ДРС, см	9–10	11,44±0,39	11,43±0,54	12,68±0,46	12,63±0,58
ДКА, см	До 3,4	3,87±0,16	3,86±0,16	4,06±0,24	4,04±0,24
ДР ЛШ, см	До 5,6	5,61±0,20	5,53±0,39	6,11±0,31	6,11±0,20
СР ЛШ, см	3,3–4,2	4,25±0,20	4,22±0,47	4,92±0,36	4,90±0,31
ДТ ЗСЛШ, см	До 1,1	1,28±0,04	1,29±0,09	1,34±0,08	1,31±0,09
СТ ЗСЛШ, см	1,3–1,5	1,43±0,05	1,43±0,07	1,48±0,06	1,39±0,07*
КСО ЛШ, мл	62	82,11±8,20	62,90±5,47**	108,27±8,59	96,60±7,70*
КДО ЛШ, мл	160	173,85±14,51	151,70±8,85*	193,20±16,78	182,50±12,06*
ДТ МШП, см	До 1,3	1,42±0,05	1,42±0,09	1,45±0,07	1,43±0,09
СТ МШП, см	1,2–1,4	1,61±0,04	1,57±0,13	1,63±0,06	1,56±0,07
К МШП, см	0,4–0,6	0,38±0,03	0,41±0,01*	0,28±0,06	0,42±0,09**
Р на МК	—	83,40±8,09	77,90±2,13*	100	100
I ст. (компенсації)	—	16,70±1,09	25,60±1,15*	16,70±1,55	20,80±1,93*
II ст. (субкомпенсації)	—	27,80±2,73	24,50±1,1*	20,80±1,69	29,20±1,89*
III ст. (недостатності ЛШ)	—	38,90±2,65	27,80±2,17*	54,20±2,78	50,00±2,85*
IV ст. (дистрофічна)	—	Відсутня	Відсутня	8,30±11,51	Відсутня*
ЛП, см	До 3,9	4,46±0,14	4,44±0,17	4,78±0,20	4,56±0,21
ІММ ЛШ, г/м ²	71–94	128,93±5,40	112,34±5,22**	134,40±4,84	121,38±5,54**
Т ЛА, мм рт. ст.	До 25	48,20±3,06	45,14±1,17**	56,20±3,15	50,55±3,26**
ФВ, %	55–65	47,87±2,24	58,70±4,27**	40,88±3,72	45,50±2,41*
ПШ, см	До 3,0	2,81±0,21	2,80±0,32	3,22±0,30	3,03±0,27**
Р на ТК	Відсутня	Відсутня	Відсутня	79,16±3,94	62,50±2,19**
Площа ПП, см ²	До 15	13,51±0,35	13,02±0,14	17,06±0,65	15,22±0,32*

Примітка. Достовірність у групах до та після лікування: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

вірному ($p < 0,01$) поліпшенню показників тесту із 6-хвилинною ходою (ТШХ). Так, при СН 2А ТШХ до лікування становив ($240,74 \pm 11,81$) м, після — ($297,60 \pm 10,75$) м; у хворих на СН 2Б — ($139,80 \pm 12,08$) м та ($187,20 \pm 6,98$) м відповідно. Отримані результати відрізнялися до та після лікування в бік підвищення толерантності до фізичного навантаження в 1,24 та 1,34 рази відповідно у 1-й і 2-й групах.

Слід відмітити, що разом із позитивною динамікою показників функціональної діагностики було досягнуто суттєве покращання клінічних ознак ІХС, АГ та ХСН, яке зберігалось у ($76,20 \pm 6,57$) % випадків протягом 6 міс. при СН 2Б і до 12 міс. спостереження — при СН 2А. Причому у 20 % хворих на ХСН 2Б вдалося знизити функціональний клас серцевої недостатності за NYHA з 3-го рівня до 2-го на тлі продовження прийому комбінованої терапії із включенням амлодипіну. Поряд із цим, при попередньому лікуванні за стандартною схемою, тривалість ремісії не перевищувала: при СН 2А 6 міс., а при СН 2Б — 2–3 міс.

Таким чином, проведене комплексне лікування ХСН, що включало амлодипін на тлі стандартної терапії, сприяло позитивним змінам у гемодинамічних показниках УЗД, АТ, ЧСС, ТШХ, що дозволило зробити такі висновки:

1. У хворих на СН 2А КДО ЛШ та КСО ЛШ зменшилися до нормальних значень ($p < 0,01$); при СН 2Б також зареєстровані позитивні зміни ($p < 0,05$), але не до референтних величин. Фракція викиду ЛШ після лікування збільшилася в обох групах обстежуваних. Однак у групі хворих на СН 2А, ФВ ЛШ зросла дещо більше — до ($58,70 \pm 4,27$) % і досягла норми (вихідні дані — ($47,87 \pm 2,24$) %; $p < 0,01$), проте у групі хворих на СН 2Б при позитивній динаміці цього показника ($p < 0,05$) референтних значень також не досягнуто.

2. Відновлення кінетичної здатності МШП в обох групах ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно), та зменшення тиску в легеневій артерії ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно) можна пояснити активізацією гемодинаміки на тлі діуретиків і вазодилатуючого ефекту амлодипіну. Вищезазначені зміни кінетичних та об'ємних показників пояснювали поліпшення ступеня виразності ознак регургітації на мітральному ($p < 0,05$) та на трикуспідальному ($p < 0,01$) клапанах й зменшення площі правого передсердя з ($17,06 \pm 0,65$) см² до ($15,22 \pm 0,32$) см² ($p < 0,05$) у хворих на СН 2Б.

3. Позитивні зміни кардіогемодинаміки сприяли достовірному ($p < 0,01$) поліпшенню показників тесту із 6-хвилинною ходою: при СН 2А ТШХ до лікування становив ($240,74 \pm 11,81$) м, після — ($297,60 \pm 10,75$) м; у хворих на СН 2Б — ($139,80 \pm 12,08$) м та ($187,20 \pm 6,98$) м відповідно, що свідчило про підвищення толерантності до фізичного навантаження на 23,75 та 34,11 % відповідно у 1-й і 2-й групах.

4. Отриманий клінічний ефект у хворих на ХСН 2А та 2Б зберігався 12 міс. та більше ніж 6 міс. відповідно протягом спостереження у більшості — ($76,20 \pm 6,57$) % випадків, що відбувалося на тлі продовження прийому в амбулаторних умовах комбінованої підтримувальної терапії, яка включала амлодипін. Після лікування за стандартним комплексом цей термін не перевищував 2–3 міс. при СН 2Б та 6 міс. — при СН 2А.

Ключові слова: лікування хворих на ішемічну хворобу серця й артеріальну гіпертензію, ускладнені хронічною серцевою недостатністю 2А і 2Б, кардіогемодинаміка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. *Хроническая сердечная недостаточность*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 532 с.
2. Діагностика і лікування хронічної серцевої недостатності: рекомен-

дації Європейського товариства кардіологів, 2016 рік. *Серцева недостатність. Спеціальний випуск. Додаток № 2*. 2016; 2:80 с.

3. Лисенко Г.І., Ященко О.Б. Медикаментозне лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією. *Український медичний часопис*. 2011;3(83):27-42.

4. Маколкин В.И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии. *Русский медицинский журнал*. 2003;9:10-12.

5. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Антагонисты кальция пролонгированного действия в лечении артериальной гипертонии. *Русский медицинский журнал*. 2002;10:14-15.

6. Мостовой Ю.М., Распутіна Л.В. Місце антагоністів кальцію в лікуванні хворих при поєднанні серцево-судинних хвороб та хронічних обструктивних захворювань легень. *Здоров'я України*. 2015;89 DOI: <http://health-ua.com/article/18754-mstce-antagonstv-kaltsy-u-v-likuvann-hvorih-pri-podnann-sercevosudinnih-hvor>

7. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії»

8. Коваленко В.М., Лутай М.І., редактори. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. Київ: МО-РІОН; 2011. 408 с.

9. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). *Серцева недостатність та коморбідні стани. Спеціальний випуск. Додаток № 1*. 2017; 67 с.

10. Цветкова О.А. Безопасность и эффективность антагониста кальция амлодипина в лечении артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. *Русский медицинский журнал*. 2010; 22: 1348 с.

11. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. For the prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 1996; 335:1107-14.

12. Pitt B., Byington R.T., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures. *Circulation*. 2000; 102:1503-10.

Надійшла до редакції 01.12.17

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. О. Якименко,
дата рецензії 11.12.2017

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АМЛОДИПІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Проведене комплексне лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН), що включало застосування амлодипіну на тлі стандартної терапії, сприяло позитивним змінам клінічної симптоматики та показників ультразвукової діагностики. Так, кінцевий діастолічний та кінцевий систолічний об'єми лівого шлуночка у хворих на серцеву недостатність (СН) 2А зменшилися до нормальних значень ($p < 0,01$); при СН 2Б також зареєстровані позитивні зміни ($p < 0,05$), але не до референтних величин.

Отриманий клінічний ефект у хворих на ХСН 2А та 2Б зберігався 12 міс. та більше ніж 6 міс. відповідно протягом спостереження у більшості пацієнтів — у $(76,20 \pm 6,57) \%$ випадків, що відбувалося на тлі продовження в амбулаторних умовах прийому комбінованої підтримувальної терапії, яка включала амлодипін. Водночас після лікування за стандартним комплексом цей термін не перевищував 2–3 міс. при СН 2Б та 6 міс. при СН 2А.

Ключові слова: лікування хворих на ішемічну хворобу серця і артеріальну гіпертензію, ускладнені хронічною серцевою недостатністю 2А і 2Б, кардіогемодинаміка.

FEATURES OF CARDIOHAEMODYNAMICS OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION WHEN THE AMLODIPINE INCLUDED IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

We conducted a comprehensive treatment of chronic heart failure (CHF), which included amlodipine with standard therapy, contribute to positive changes in clinical symptoms and ultrasound indicators. In patients with heart failure (HF) 2A terminal diastolic systolic volume of the left ventricle decreased to normal values ($p < 0.01$); with HF 2B we also registered positive changes ($p < 0.05$), but they were not up to the reference values.

The clinical effect in patients with CHF 2A persisted 12 months and 2B — 6 months during the observation in the majority cases ($(76,2 \pm 6,57) \%$), which occurred against the background of continued use of amlodipine on an outpatient basis. In the same time, after treatment with the standard complex, the duration of the therapeutic effect did not exceed 2–3 months for CHF 2B.

Key words: treatment of IHD and AH patients complicated with CHF 2A and 2B, cardiohaemodynamics.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 615.281:615.33-579.252.55

О. Д. Костов,
А. М. Венгер, канд. біол. наук,
М. Д. Кагляк

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ АНТИБІОТИКІВ І ХІМІОПРЕПАРАТІВ

Одеський національний медичний університет

Вступ

З часів відкриття О. Флемінгом пеніциліну в 1928 р. антибіотики застосовуються для боротьби з бактеріальними інфекціями. За майже 90 років було відкрито безліч антибактеріальних засобів, частина з яких використовується і нині у медичній та ветеринарній практиці. Проте багато антибіотиків припинили використовувати через наявність кращої альтернативи або втрату ефективності через розповсюдження стійкості серед мікрофлори. Виявилось, що бактерії здатні досить швидко адаптуватися та набувати мультирезистентності до хіміопрепаратів. Подібні штами патогенів відповідальні за мільйони смертей щороку. Тривалий час нові антибіотики намагалися отримати здебільшого шляхом модифікації вихідної молекули класу. Після ідентифікації просторової хімічної структури мішеней антибіотиків і вивчення шляхів набуття стійкості прийшло розуміння, які модифікації можуть бути корисними, і з допомогою комп'ютерного моделювання було створено багато сучасних ліків.

Справжній прорив у галузі стався з розвитком біотехнології та методів секвенування ДНК. Цілковите секвенування ДНК мікрофлори ґрунту та порівняльний аналіз виявили десятки нових генних кластерів, що кодують антибіотики, а рекомбі-

нантні мікроорганізми забезпечили синтез небаченої кількості нових антибактеріальних сполук з раніше відомих і нових класів антибіотиків. Декілька з них вже успішно завершили весь шлях випробувань і зареєстровані як ліки, багато знаходиться на різних етапах випробувань. Разом з тим тривало вивчення класичних антибіотиків, і завдяки досягненням біохімії вдалося глибше зрозуміти багато речей, що здавалися простими на перший погляд.

У цьому огляді пропонується інформація про сучасний стан розуміння механізмів дії антибактеріальних антибіотиків і хіміопрепаратів з добре відомих груп, а також про нові класи антибіотиків і щойно схвалені до застосування препарати, наведено кілька найбільш цікавих експериментальних сполук, що мають добрі шанси увійти в клінічну практику найближчим часом. Перша частина огляду присвячена взаємодії препаратів з первинними молекулярними мішенями мікробної клітини, у другій частині описана сучасна концепція активної відповіді бактеріальної клітини на вплив антибіотика та події, що відбуваються після ураження мішені до загибелі клітини.

Метою даного огляду є інформування про сучасні досягнення в розумінні механізмів впливу антибіотиків на бактерії, а також про створення нових препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Виконано аналіз науково-практичної літератури за останні роки, у тому числі інтернет-ресурсів, з подальшим аналізом та систематизацією отриманих результатів.

Опис первинних молекулярних мішеней різних класів антибіотиків

Група антибіотиків, що **гальмують синтез клітинної стінки**, нині складається з 8 підгруп препаратів з різними молекулярними мішенями. Історично вони перші набули широкого практичного застосування і дотепер залишаються найбільш вживаними антибактеріальними агентами через високу активність, широкий спектр дії та характерну для більшості представників малу токсичність. Це пов'язано, насамперед, з відсутністю молекулярних мішеней всередині еукаріотичних клітин. Послідовність синтезу клітинної стінки та місця фармакологічного впливу розглянутих нижче сполук зображені у рис. 1. Усі антибіотики з цієї групи мають бактерицидну дію.

Фосфоміцин. N-Ацетилмурамінова кислота синтезується з N-ацетилглюкозаміну шляхом додавання молочної кислоти, яка походить від фосфоенолпірувату. Фосфоміцин інгібує енолпіруваттрансферазу, ковалентно зв'язуючи цистеїн в активному центрі, блокуючи синтез клітинної стінки на ранній стадії. Антибіотик проникає у

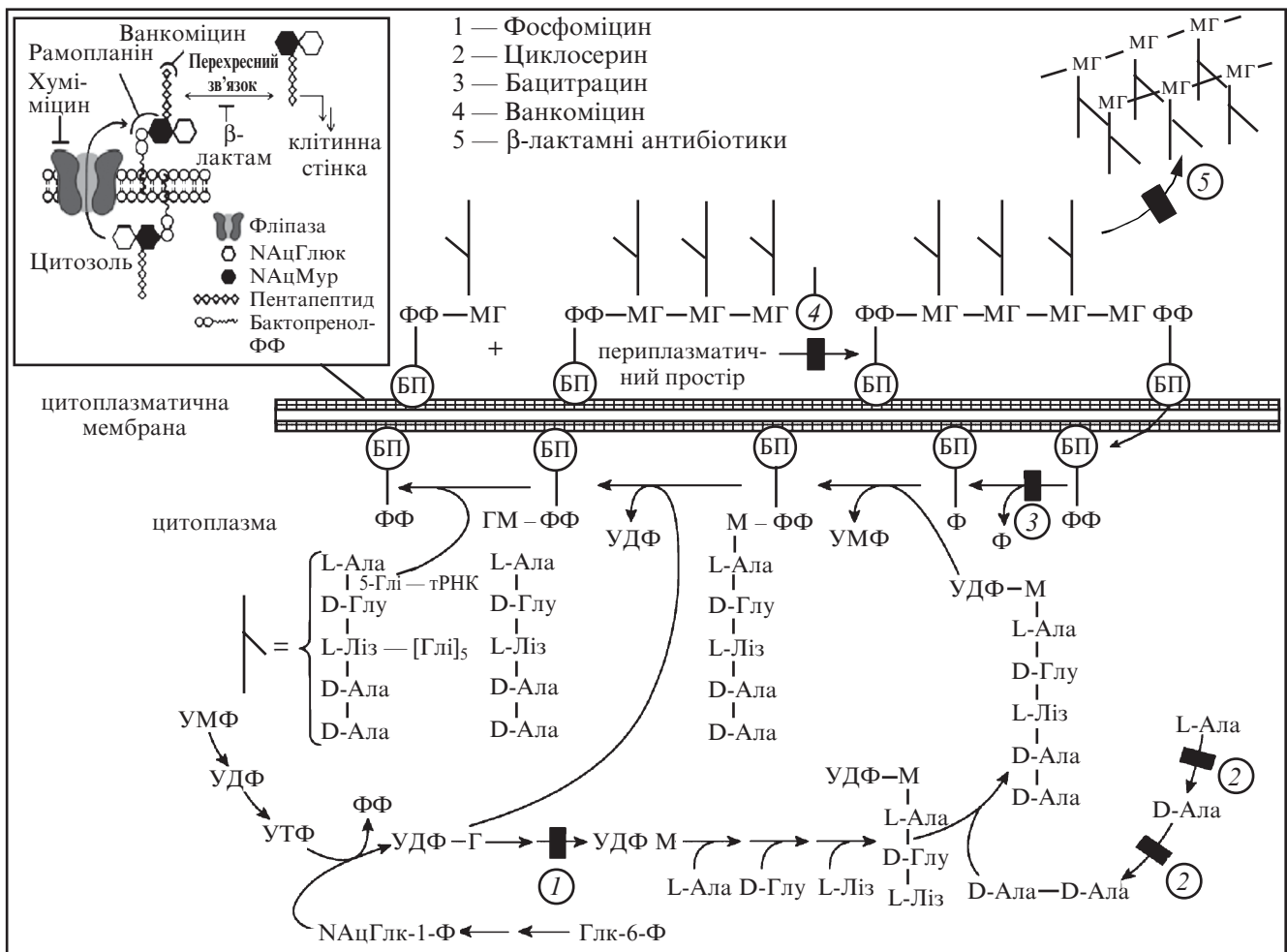


Рис. 1. Біосинтез пептидоглікану клітинної стінки, позначені місця впливу п'яти антибіотиків (прямокутники: 1 — фосфоміцин; 2 — циклосерин; 3 — бацитрацин; 4 — ванкоміцин; 5 — β-лактамні антибіотики). Бактопренол (БП) є ліпідним мембранним носієм, що переносить будівельні блоки через цитоплазматичну мембрану; М, N-ацетилмурамінова кислота; Глк — глюкоза; NAцГлк або Г, N-ацетилглюкозамін. У рамці детальніше показана мембрана і навколишній простір

клітину за допомогою механізмів активного транспорту для α-гліцерофосфату та глюкозо-6-фосфату. Синергічно діє з β-лактами, аміноглікозидами та фторхінолонами. Стійкість звичайно пов'язана з порушенням транспорту в клітину [1; 2]. Слід відзначити, що фосфоміцин має досить широкий спектр дії, зокрема впливає на грамнегативні бактерії, у тому числі кишкової групи, при відносно невисокій токсичності, тому іноді може бути застосований у вагітних або при грудному вигодовуванні.

Циклосерин. Перші три амінокислоти пентапептиду додаються послідовно, однак четвертий та п'ятий D-аланіни до-

даються у вигляді дипептиду (об'єднуються ферментом D-аланіл-D-аланін лігазою). Перед тим аланілізомераза перетворює L-аланін на D-аланін. Обидві реакції блокуються циклосерином, бо він є структурним аналогом D-аланіну. Активний проти багатьох мікробів, циклосерин має істотну нейротоксичність і тому застосовується переважно як препарат резерву при туберкульозі [1; 2].

Бацитрацин, рамопланін. Ліпідний переносник, відповідальний за переміщення через плазматичну мембрану «будівельних блоків» для синтезу пептидоглікану — ліпід II, або бактопренол, набуває додаткової фосфатної групи після приєднан-

ня свого «вантажу» до полісахаридного ланцюга (трансглікозилювання) та має бути регерований шляхом дефосфорилювання (див. рис. 1). Цей процес блокується бацитрацином [1]. Рамопланін запобігає участі бактопренолдисахариду в трансглікозилюванні [3]. Таким чином, обидва антибіотики порушують обіг бактопренолу. Рамопланін — антибіотик, активний проти *Cl. difficile*. Бацитрацин активний проти грам-позитивних бактерій, застосовується зовнішньо в комбінаціях (нефротоксичний при системному застосуванні).

Глікопептиди — ванкоміцин, тейкопланін. Зв'язуючись з кінцевими D-аланінами мура-

мілпентапептиду, з'єданого з бактопренолом, ці антибіотики блокують трансглікозилювання — нарощення полісахаридного ланцюга. Вони є великими полярними сполуками і тому не проникають через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій, отже, впливають тільки на грампозитивну мікрофлору. Стійкість до ванкомицину може розвинутися через заміну термінального D-аланіну на D-лактат, що порушує зв'язування з мішенню, або потовщення клітинної стінки з аномальним збільшенням вмісту D-аланіну, який приєднує увесь ванкомицин, значно збільшуючи МК [1; 2]. Цікавими є й інші похідні глікопептидів, а саме ліпоглікопептиди — телавансин, далбавансин, оритавансин. Ці сполуки блокують синтез клітинної стінки тим самим шляхом, але два з них (телавансин та оритавансин) мають подвійний механізм дії. Вони порушують проникність плазматичної мембрани бактерій, спричиняють вихід калію та втрату мембранного потенціалу бактерії. Враховуючи, що синтез АТФ завдяки трансмембранному електрохімічному градієнту оборотний, клітинні запаси АТФ швидко виснажуються, призводячи до швидкої загибелі бактерії [1; 2; 4].

Хуміміцин А — нещодавно відкритий антибіотик природного походження, блокує фліпазу, яка забезпечує транслокацію бактопренолу через мембрану (див. рис. 1). Хоча його самостійний вплив недостатній, продемонстрована синергічна бактерицидна дія з β-лактамами. Наразі плануються клінічні випробування [3].

Тейксобактин — відкритий у 2015 р. антибіотик з численними механізмами дії, активний проти грампозитивних бактерій. Він блокує синтез пептидоглікану, зв'язуючи одночасно як бактопренолдифосфат (аналогічно бацитрацину), так і мурамілбактопренолдифосфат (як глікопептиди). Синтез тейхоевих кислот також блокується

шляхом зв'язування та блокування їх попередника ліпиду III. Численні клітинні мішені роблять розвиток стійкості майже неможливим [5]. Не проникає через зовнішню мембрану грамнегативних мікробів.

β-Лактамні антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами). Останній етап біосинтезу клітинної стінки — транспептидазна реакція, в якій формуються перехресні «зшивки» між полісахаридними ланцюгами. У цій реакції формується зв'язок між пентагліцином одного ланцюга (діамінопімеліновою кислотою у грамнегативних бактерій) та передостаннім D-аланіном іншого ланцюга, відщеплюючи термінальний D-аланін. Формування перехресних «зшивок» між ланцюгами полісахаридів надає міцності пептидоглікану. Завдяки структурній схожості на термінальний D-аланін β-лактами блокують транспептидазну реакцію, ковалентно зв'язуючись з активними центрами ферментів — різних пеніцилін-зв'язувальних білків (від 4 до 7 різних типів білків на клітину) [2]. Для появи літичного ефекту необхідна одночасна дія аутолізинів (гідролаз пептидоглікану). β-Лактами вбивають тільки клітини, що активно ростуть, які синтезують клітинну стінку (для росту і поділу також необхідна активність аутолізинів). Детальніше механізми загибелі бактерій розглянуті у другій частині. *Спрощено, це — аутоліз клітини, спричинений невдалими спробами усунути ушкодження від впливу антибіотика, а не простий осмотичний розрив, як було прийнято вважати раніше.* Стійкість до цієї групи антибіотиків може бути опосередкована синтезом різноманітних β-лактамаз, карбапенемаз, зміною будови пеніцилін-зв'язувальних білків (метицилін-резистентні). Грамнегативні бактерії додатково можуть мати насоси, що експортують антибіотики назовні (за зовнішню мембрану),

або порушення проникності зовнішньої мембрани. Останнє звичайно діє лише за наявності β-лактамаз, оскільки повільна дифузія все ж відбувається, але тоді навіть малоактивні β-лактамази встигають знешкодити антибіотик [1; 2].

Найбільш великою та різноманітною є група антибіотиків, що **блокують синтез білка**. Багато з них вже давно відомі й досі залишаються універсальними та одними з найпопулярніших, оскільки мають широкий спектр антибактеріальної дії, діють на внутрішньоклітинних патогенів, доступні у виробництві та досить зручні у застосуванні. Все ж формування резистентності до класичних препаратів, токсичність та інші побічні реакції стимулювали дослідників вести невпинний пошук нових представників цієї групи та створення кращих похідних вже існуючих. Для кращого розуміння нижче наведеної інформації на рис. 2 зображено у деталях процес синтезу білка на рибосомі з місцями впливу антибіотиків.

Тетрацикліни взаємодіють з 30S-субодиницею рибосоми, фізично блокуючи А-сайт — місце зв'язування нової аміноацил-tРНК. Трансляція мРНК припиняється, що спричиняє бактериостатичний ефект (див. рис. 2). Тетрацикліни мають широкий спектр активності, добре проникають в еукаріотичні клітини, тому ефективні проти внутрішньоклітинних патогенів, але це також зумовлює більшість проявів їх токсичності через блокування роботи мітохондріальних рибосом. Всередину чутливих бактерій тетрацикліни проникають як за допомогою пасивної дифузії, так і активним транспортом, тобто активно накопичуються там, тому зазвичай їх вміст у мітохондріях еукаріотів все ж значно менший. Стійкість до них частіше зумовлена ефлюксними насосами (транспортують назовні антибіотики), порушенням проникності, фермен-

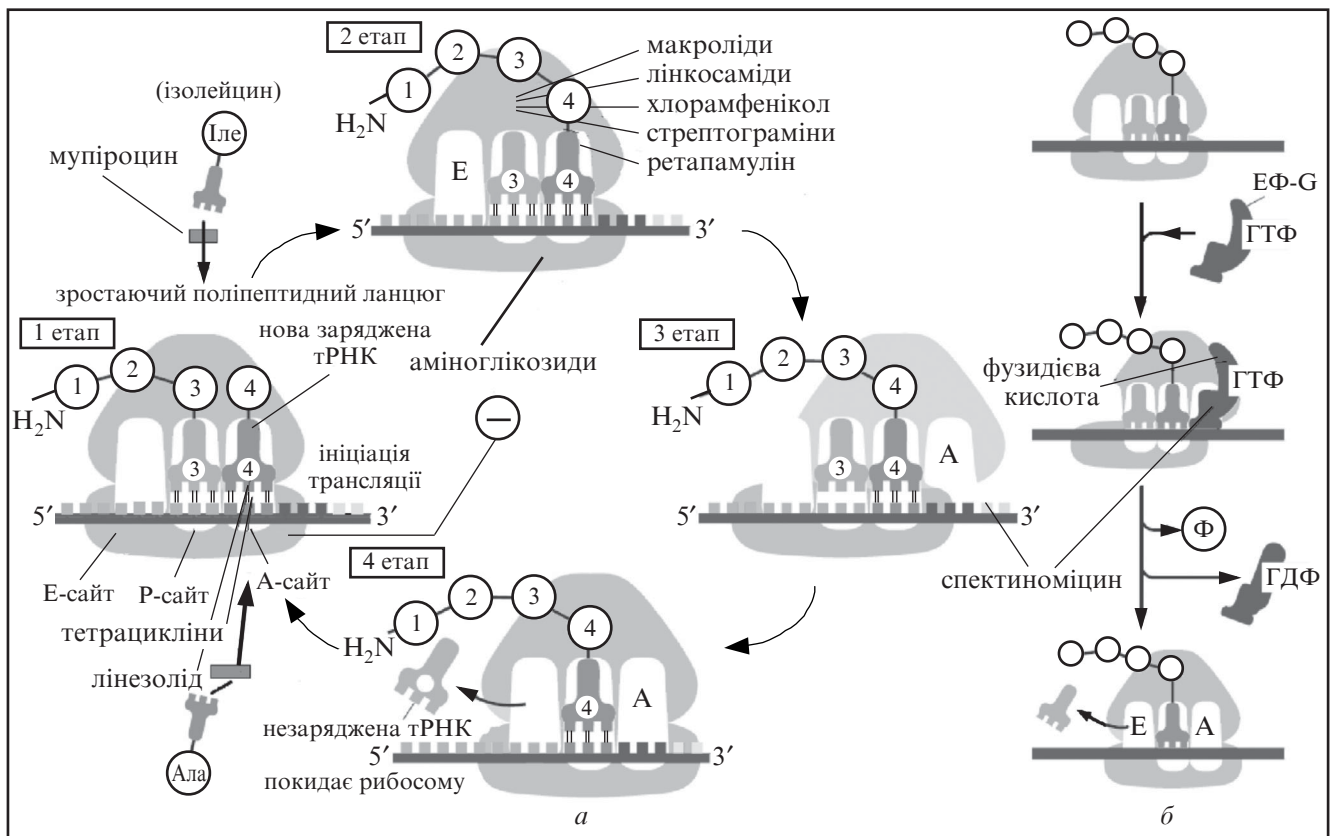


Рис. 2. Етапи трансляції білків на рибосомі [8] і місця впливу антибіотиків [2]; на першому етапі аміноацил-тРНК приєднується до вільного А-сайту на рибосомі; на другому етапі формується новий пептидний зв'язок — транспептидазна реакція; на третьому етапі велика субодиниця зміщується щодо малої субодиниці і двох тРНК; на четвертому етапі мала субодиниця зміщує мРНК на 3 нуклеотиди, тРНК займають Р- та Е-сайти в обох субодиницях, незаряджена тРНК покидає Е сайт. Процес повторюється (а). Участь фактора елонгації G у процесі транслокації (б)

тативною інактивацією, та синтезом захисних білків, що «прикривають» місця зв'язування тетрациклінів з рибосоною. Незважаючи на те, що тетрацикліни застосовуються вже багато десятиків років і здебільшого мають бактериостатичну дію, доксициклін та нові півсинтетичні похідні з розширеним спектром дії (міноциклін та тигециклін) повернули інтерес медиків і науковців до цього класу та знов набувають популярності [1; 2].

Спектиноміцин. Цей антибіотик зворотно зв'язується з 16S рРНК малої субодиниці рибосоми в зоні, яка відповідальна за рух при транслокації (3 етап). Жорстка молекула блокує стиснення і попереджає рух малої частки рибосоми. Має бактериостатичну дію [2].

Лінкосаміди (лінкоміцин, кліндаміцин). Взаємодіють з

23S рРНК 50S субодиниці рибосоми та фізично блокують вихідний канал для поліпептиду, що росте, а також порушують зв'язок тРНК на А- і Р-сайтах рибосоми (див. рис. 2). Чинять бактериостатичний вплив. Стійкість до них звичайно викликана мутаціями структури рибосоми, або метилуванням 23S рРНК, або ферментативною інактивацією антибіотика. Не проникають через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій [1; 2].

Стрептограміни. Складаються з суміші стрептограміну А та В, перший зв'язується з 50S-субодиницею та, подібно до лінкозамідів, ушкоджує А- і Р-сайти рибосоми, запобігає другому етапу — формуванню пептидного зв'язку. Може зв'язуватися тільки з вільними рибосомами, але спричиняє конформаційні зміни рибосоми, що поси-

лює спорідненість до стрептограміну В. Він приєднується до сусіднього місця на рибосомі й також блокує формування пептидного зв'язку, вивільнює недобудований поліпептидний ланцюг з рибосом, зупиняючи розпочатий синтез білка на полірибосомах. Разом два компоненти чинять синергічний бактерицидний вплив. Стійкість розвивається через метилування 23S рРНК, ферментативну інактивацію або відкачування з клітини [1; 2].

Макроліди та азаліди. Є одними з найбільш уживаних антибіотиків. Широкий спектр антибактеріальної дії, активність проти низки внутрішньоклітинних бактерій, відносно невисока токсичність, зручність дозування та застосування роблять їх вельми популярними. Взаємодіють з 23S рРНК 50S-субодиниці та фізично блокують

вхід у канал для поліпептиду, що росте, спричиняючи переважно бактеріостатичний ефект (зворотна взаємодія). Синтез білка може бути блокований тільки на етапі синтезу перших амінокислот поліпептиду, що спричиняє дисоціацію пептидил-тРНК з рибосоми [1; 2].

Цікаво, що азитроміцин має додаткове місце взаємодії з рибосою, обидва біля вихідного тунелю. Спершу азитроміцин взаємодіє з 4-м та 5-м доменами 23S рРНК, а потім індуковані зміни призводять до значно сильнішого зв'язування другої молекули з 2-м доменом 23S рРНК та 2 рибосомними білками та надійного блоку, тому за високих концентрацій він має бактерицидну дію [6]. Стійкість до макролідів найчастіше зумовлена метилуванням аденіну 23S рРНК, з яким взаємодіють макроліди (це також надає перехресну стійкість до лінкозамідів та стрептограмінів — місця зв'язування перекриваються), або їх гідролізом, або відкачуванням з клітини/порушенням проникності. Модифікація структури макролідів привела до синтезу **кетолідів** (телітроміцин) з аналогічним механізмом дії, але розширеним спектром дії та активністю проти частки стійких до макролідів бактерій [7].

На цьому хіміки не зупинилися, тож їх активність привела до синтезу нового класу антибіотиків — **макролонів**, отриманих додаванням до азитроміцину через гнучкий ланцюжок хінолонової групи [7]. Макролони продемонстрували чудову, вищу за макроліди та фторхінолони, активність *in vitro* та у гризунів, у тому числі проти стійких до макролідів і фторхінолонів бактерій, прийнятну токсичність на клітинних моделях, за фармакокінетикою нагадують азитроміцин. Триває подальше вивчення їх властивостей та уточнення механізму дії. Сьогодні доведено пригнічення синтезу білка та відсутність аналогічної фторхінолонам дії [7].

Хлорамфенікол (левоміцетин). Зворотно приєднується до 23S рРНК великої субодиниці рибосоми та пригнічує пептидилтрансферазну реакцію (другий етап) синтезу білка, що спричиняє бактеріостатичний ефект. Має надзвичайно широкий спектр дії, включаючи внутрішньоклітинні бактерії. Стійкість може бути зумовлена зниженням проникності для антибіотика (зрідка) або ацетилюванням хлорамфеніколу (часто), що приводить до інактивації. Висока токсичність опосередкована впливом на мітохондріальний синтез білка [1; 2].

Аміноглікозиди (стрептоміцин, гентаміцин, канаміцин, амікацин тощо) нині широко використовуються завдяки своїм унікальним властивостям: бактерицидна дія, протитуберкульозна активність, вельми широкий спектр, доступність. У цієї групи досить складний механізм дії, тому він має бути розглянутий з початку — проникнення у клітину. Аміноглікозиди несуть позитивний заряд, тож спершу вони адсорбуються на поліаніонах клітинної стінки бактерій, далі шляхом пасивної дифузії проникають до плазматичної мембрани (у грамнегативних бактерій через пори зовнішньої мембрани). На заключному етапі відбувається активний транспорт аміноглікозидів до клітини, залежний від рівня мембранного потенціалу клітини (потенціал-залежний) [2]. Це пояснює значно нижчу активність в анаеробних умовах та кислих рН — вони знижують мембранний заряд і захват антибіотика.

Порушення клітинної стінки, спричинені β -лактамами і глікопептидами, підвищують швидкість дифузії аміноглікозидів до плазматичної мембрани й зумовлюють синергічну дію такої комбінації. У клітині аміноглікозиди зв'язуються з 16S рРНК та L12 білком малої субодиниці рибосоми поряд з А-сайтом. Це зв'язування змінює конформацію рибосоми та-

ким чином, що порушує правильність розпізнавання в парі кодон-антикодон і дозволяє невірне спарювання. Синтезовані з помилками білки відіграють ключову роль у подальшому розвитку подій. Деякі з цих білків стають транспортерами в мембрані та відповідають за швидке активне накопичення аміноглікозидів з навколишнього середовища. Тепер за високої концентрації у клітині аміноглікозиди блокують пептидилтрансферазну реакцію (другий етап) на рибосомі та приєднання великої субодиниці до ініціаторного комплексу малої субодиниці з мРНК. Це викликає повне необоротне припинення синтезу білка. Ситуація обтяжується неконтрольованим захопленням малих катіонних молекул з навколишнього середовища, ймовірно через ті ж самі дефектні транспортери, що розсіює мембранний потенціал та призводить до спустошення запасів АТФ.

Отже, аміноглікозидам притаманний потужний бактерицидний вплив та багатогодинний постантибіотичний ефект, що дозволило нині рекомендувати для більшості клінічних ситуацій його застосування 1 раз на добу. Перевагою такого режиму є істотне зменшення ото- та нефротоксичності. Очевидно, що для заключного етапу дії аміноглікозидів необхідна продукція неправильно зчитаних білків, тому *інші антибіотики-інгібітори синтезу білка діють антагоністично разом з аміноглікозидами*. Антибіотики, які порушують проникність плазматичної мембрани, змінюють мембранний потенціал, що унеможливорює транспорт аміноглікозидів у клітину, отже, такі комбінації також антагоністичні. Токсична дія залежить від ушкодження мітохондрій чутливих клітин, у тому числі за рахунок вільних радикалів, з можливою індукцією апоптозу (пояснення в другій частині огляду). Стійкість до аміноглікозидів звичайно зумовлена фер-

ментативною модифікацією молекули антибіотика, також можливе зменшення проникності (мутації транспортерів) або мутації рибосомального білка, що порушує зв'язування. Можливе метилування 16S рРНК [1; 2].

Лінезолід (клас оксазоліди-нони). Синтетичний антибіотик з бактеріостатичною дією, зв'язується з 23S рРНК великої субодиниці по центру А-сайту та фізично блокує приєднання нової тРНК (аланіл-тРНК), зупиняючи трансляцію. Він був розроблений для лікування метицилінрезистентних *S. aureus*, однак виявився активним проти різних грампозитивних мікробів — стрептококів, ентерококів, анаеробів, коринебактерій, нокардій, лістерій та мікобактерій. Не існує інших антибіотиків з подібним механізмом дії. Сьогодні похідний від лінезоліду **тедизолід** (має кращу фармакокінетику і більш активний) завершує останні стадії клінічних випробувань. Стійкість до оксазолідинонів зумовлена виключно мутаціями в місці зв'язування або метилуванням рРНК [1].

Ретапамулін, представник нового класу плевромутилінів, блокує пептидилтрансферазну реакцію, зв'язуючись з великою субодиницею у ділянці А-сайту (нині існує лише для топічного застосування). Виявляє бактеріостатичну активність проти стафілококів, стрептококів, пропіонібактерій та ін. Застосовується для лікування інфекцій шкіри та підшкірних тканин. Перехресна стійкість до ретапамуліну трапляється дуже рідко. Інші антибіотики цього класу застосовуються вже тривалий час у ветеринарній медицині [2].

Фузидієва кислота утворює стабільний комплекс з фактором елонгації G, який забезпечує енергією процес транслокації. При цьому відбувається гідроліз ГТФ, а потім ГДФ повинна дисоціювати і звільнити місце для наступної молекули ГТФ, що супроводжується від'єднанням ЕФ-G від рибосоми (див. рис. 2). Фузидієва кисло-

та перешкоджає дисоціації ГДФ, виводячи з обігу фактор елонгації разом з заблокованою рибосоною. Грамнегативні, та навіть еукаріотичні, клітини чутливі до дії, але завдяки поганій проникності фузидієва кислота впливає тільки на грампозитивну мікрофлору, застосовується місцево. Стійкість опосередкована мутаціями ЕФ-G [2].

Мупіроцин. Хвостова частина молекули нагадує ізoleyцин та є конкурентним антагоністом ізoleyцил-тРНК-синтетази. Відповідний фермент людини не реагує з мупіроцином. Нестабільний всередині організму, цей антибіотик довів свою виняткову ефективність у боротьбі зі шкірними інфекціями та назальним носійством стафілокока. Стійкість передається плазмідною, що кодує інший фермент для синтезу — ізoleyцил-тРНК [2].

Антибіотики, що порушують проникність цитоплазматичної мембрани є універсальними й досить давно уживаними. Раніше відносно висока токсичність стримувала розробку препаратів з подібним механізмом дії. Однак останніми роками було створено кілька вдалих препаратів, що спричинило прорив у боротьбі з багатьма полірезистентними патогенами.

Поліміксини та колістини. Працюють як катіонні детергенти, активні проти грамнегативних бактерій. Спочатку адсорбуючись на ліпополісахаридах, вони проникають всередину та, ймовірно, атакують фосфатні групи мембранних фосфоліпідів. Це порушує цілісність мембрани, призводить до витікання цитоплазми, втрати мембранного потенціалу і швидкої загибелі клітини. Через погану вибірковість дії мають високу токсичність при внутрішньому застосуванні [1].

Даптоміцин демонструє кальцій-залежне проникнення до плазматичної мембрани грампозитивних бактерій, адсорбуючись на аніонних фосфоліпідах (як фосфатидилгліцерол).

До вбудовування, або вже в мембрані, молекули даптоміцину утворюють кластери, які призводять до викривлення та напруження в плазматичній мембрані. Це спричинює витікання калію, магнію, АТФ назовні та деполяризацію мембрани внаслідок вільного руху іонів через утворені пори. Враховуючи, що вбудована в бактеріальну мембрану АТФ-синтетаза, яка продукує АТФ з використанням трансмембранного електрохімічного протонного градієнта, каталізує зворотну реакцію, вона споживає АТФ, намагаючись відновити мембранний потенціал, який одразу розсіюється. Тож за умов порушення проникності мембрани для іонів клітина швидко виснажує запаси АТФ та гине. Грамнегативні бактерії нечутливі через брак проникнення через зовнішню мембрану. Причини відсутності ураження еукаріотичних клітин нез'ясовані [1; 2]. Нині цей антибіотик є доброю альтернативою при лікуванні захворювань, спричинених полірезистентними грампозитивними збудниками.

Ліпоглікопептиди (телавансин, оритовансин). Поєднують блокування синтезу пептидоглікану з порушенням проникності плазматичної мембрани. Продемонстровано, що оритовансин активний проти ванкомицинів-резистентних бактерій, тому що має додаткові місця зв'язування з ліпідом II — бактопренолпірофосфатдисахаридом, попередником пептидоглікану (див. рис. 1) та блокує не лише трансглікозилювання, а й деякі пеніцилін-зв'язувальні білки [1; 2]. На прикладі оритовансину було продемонстровано важливість урахування механічних сил дистанційної взаємодії пари антибіотик-рецептор. Показана участь віддалених функціональних груп антибіотика у формуванні дистанційних водневих та іонних зв'язків з рецептором, що сприяє руху молекули до рецептора через клітинну стінку [4].

Також показано, що димеризація оритовансину збільшує цю рушійну силу, зумовлює міцну взаємодію з поверхнею бактеріальної клітини та спричиняє деформацію шару пептидоглікану на шляху антибіотика. Оритовансин немов «проламує» собі шлях до мішені в мембрані через клітинну стінку та робить це набагато краще за аналогічні сполуки завдяки більшій силі притягання та димеризації. Потенційно подібний ефект може бути використаний для забезпечення проникнення інших препаратів до бактерій [9]. Та на останок гідрофобні фрагменти оритовансину занурюються у мембрану, спричиняючи рух іонів і за достатньої концентрації розсіюють мембранний потенціал аналогічно даптоміцину, що призводить до швидкого бактерицидного ефекту протягом 2 год. Дуже перспективний новітній антибіотик, уже допущений до клінічного застосування, достатньо однієї ін'єкції для лікування деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин, але поки що важкодоступний через високу ціну оригінального препарату.

Антибіотики, що впливають на синтез нуклеїнових кислот, також знаходяться у досить широкому вжитку у зв'язку з низкою цінних властивостей: досить непоганий спектр дії (включаючи збудників туберкульозу), відносно невисока токсичність, оригінальний механізм дії, який зумовлює відсутність перехресної резистентності з іншими групами антибіотиків тощо.

Ансаміцини (рифампіцин та ін.). Мають бактерицидну дію за рахунок блокування роботи ДНК-залежної РНК-полімерази, зв'язуються з її β -субодиницею та перекривають канал виходу для синтезованої мРНК, зупиняючи транскрипцію після синтезу 2–3 нуклеотидів. За ініціації транскрипції комплекс фермент — ДНК зовсім нестабільний та дисоціює після впливу рифампіцину. В еукаріотичній клітині відповідний фер-

мент не взаємодіє з антибіотиком. Також є дані про існування двох форм антибіотика, одна з них — це радикал, що, знаходячись біля ДНК у складі ініціаторного комплексу, може розривати ланцюг ДНК, проте це ушкодження може бути усунене системами SOS-репарації. На грамнегативні бактерії чинять бактериостатичний ефект, залежний від гіршого проникнення в клітину. Стійкість розвивається внаслідок мутацій РНК-полімерази [1; 2; 10].

Фідаксоміцин. Є антибіотиком нового класу вузького спектра дії, застосовується проти *Cl. difficile*. Блокує роботу ДНК-залежної РНК-полімерази на етапі до розплітання ланцюгів ДНК, приєднується до сигма-субодиниці ферменту. Фідаксоміцин ефективніший та безпечніший за ванкоміцин при псевдомембранозному коліті, практично не впливає на нормальну мікрофлору кишечника. Стійкість розвивається внаслідок мутацій РНК-полімерази, відмінних від спричинених рифампіцином [1].

5-Нітроімідазоли (метронідазол та ін.). Ці ліки мають бути відновленими в бактеріальній клітині для того, щоб набути ефективності. Спочатку метронідазол дифундує до клітини. За відсутності метронідазолу фермент піруватфередоксин-оксидоредуктаза здійснює окиснювальне декарбоксілювання пірувату та генерує АТФ. Якщо метронідазол присутній, нітрогрупа захоплює електрони, призначені для протона, та утворює вільний нітрозорадикал, який атакує та ушкоджує ДНК, спричиняючи бактерицидний ефект. Відновлення метронідазолу прискорює дифузю препарату всередину клітини. Ці процеси відбуваються винятково в анаеробних (зрідка мікроаерофільних) умовах, тому аероби стійкі до цього класу антибіотиків. Стійкість трапляється рідко та залежить від зниження активності відповідних оксидоредуктаз [2].

Фторхінолони є одними з найбільш вживаних в терапії препаратів з надзвичайно широким спектром активності, включно з внутрішньоклітинними збудниками та мікобактеріями. Активність фторхінолонів залежить від взаємодії з ДНК-гіразою — ферментом, що спіралізує ДНК, та топоізомеразою IV, яка розплітає ланцюги ДНК і допомагає роз'єднанню заплутаних ланцюгів після реплікації. Прийнято вважати перший фермент основною мішенню в грамнегативних бактеріях, а другий — у грампозитивних. Ці ферменти складаються з 4 субодиниць, по 2 α та β , які в процесі роботи розрізають обидва ланцюги ДНК, при цьому кожна субодиниця прикріплюється до кінця розсіченого ланцюга ДНК, далі виконується обертання і наприкінці ланцюги зшиваються. Фторхінолони зв'язуються з α -субодиницями та стабілізують проміжний стан до об'єднання ланцюгів.

Результатом такого впливу насамкінець є дволанцюговий розрив ДНК і блокування ферментів реплікації та транскрипції. Зрозуміло, що це викликає негайний бактериостатичний ефект і за відсутності успішної репарації веде до фрагментації ДНК із загибеллю клітини. Проте індукція SOS-репарації дозволяє відновити ДНК, тому більш складні механізми стоять за бактерицидним впливом фторхінолонів. Найважливішим шляхом загибелі бактерій за дії ранніх фторхінолонів вважають ушкодження ДНК гідроксильними радикалами, що пояснюється у другій частині огляду. Стійкість до фторхінолонів може спричинитися мутаціями структури ДНК-гіраз і топоізомераз, їх захистом від антибіотика шляхом синтезу білків, які прикривають зони зв'язування, або інактивацією антибіотика ферментом фторхінолон ацетилтрансферазою [1; 2; 10].

Важливо зазначити, що переважна більшість тяжких ток-

сичних ефектів антибіотиків зумовлені індивідуальною генетичною сприйнятливістю через подібність структури мітохондріальних аналогів до бактеріальних мішеней антибіотиків, проте тривале застосування небезпечних у цьому плані антибіотиків призведе до гарантованих токсичних ефектів. Це також означає, що після тяжких токсичних ефектів антибіотики даного класу повинні бути довічно заборонені у даної людини [2].

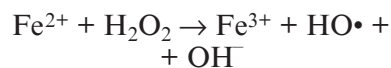
Механізми загибелі бактеріальної клітини після впливу антибіотиків

Раніше загибель бактеріальної клітини після ураження антибіотиком його первинної молекулярної мішені вважалася пасивним процесом, який не потребує уваги. Однак нині очевидно, що це зовсім не так. Бактеріальні клітини активно реагують на ушкодження, намагаються виправити його. Якщо протягом певного часу це не вдається, то звичайно вмикаються внутрішні процеси самоліквідації, інколи робота відновних механізмів парадоксально спричиняє летальне ушкодження. У разі успіху бактерія відновлює життєдіяльність або зупиняє метаболічну активність у намаганні пережити термін впливу антибіотика — явище толерантності. Тобто у більшості випадків загибель бактерії є активним, чітко регульованим процесом.

У першому революційному за наслідками дослідженні М. Kohanski et al. показали, що три класи бактерицидних антибіотиків з різними первинними мішенями — β -лактамі, аміноглікозиди та фторхінолони — спричиняють надмірне утворення гідроксильних радикалів, що у підсумку робить значний внесок у загибель бактерій [11]. Вони так описали складний механізм розвитку цих подій: ушкодження клітинної стінки, або накопичення невірно згорнутих білків, або розриви в ДНК сти-

мулюють активацію процесів репарації, які потребують багато енергії. Отже, спостерігається активація циклу трикарбонових кислот (ЦТК), збільшується генерація NADH, який утилізується в електронно-транспортному ланцюгу мембрани з великою швидкістю. Також показана активація генів, відповідальних за синтез компонентів електронно-транспортного ланцюга.

При роботі кінцевого комплексу — цитохромоксидази, що переносить одразу 4 електрони на молекулу кисню, інколи вивільнюється супероксида-ніон-радикал O_2^- та перекис водню H_2O_2 . Активація транспорту електронів у мембрані призводить до стрімкого збільшення кількості O_2^- та H_2O_2 , які окиснюють залізо-сіркові кластери (комплекси Fe — цистеїн у складі перших комплексів електронно-транспортного ланцюга). Залізо вивільнюється з окиснених кластерів та каталізує перетворення H_2O_2 в гідроксильні радикали в реакції Фентона:



та низку інших ланцюгових реакцій радикального окиснення. Гідроксильні радикали спричиняють розриви в ДНК, окиснення мембранних ліпідів і білків.

Бактерії запускають SOS-відповідь у намаганні відновити ушкодження ДНК. Доведено, що блокування SOS-відповіді посилює загибель бактерій унаслідок дії вільних радикалів, імовірно, останні також беруть участь у лізису клітин після впливу β -лактамів. Блокування дії гідроксильних радикалів як шляхом впливу антиоксидантів, так і зв'язування вільного заліза хелаторами різко зменшує рівень загибелі бактерій унаслідок дії трьох вищезазначених класів антибіотиків. Той самий ефект досягається при сповільненні роботи ЦТК, блокуванні електронно-транспорт-

ного ланцюга, анаеробних умовах. Це не означає повної відсутності дії зазначених антибіотиків в анаеробних умовах, при дефіциті заліза або за присутності антиоксидантів, оскільки є й інші механізми загибелі, але час, необхідний для знищення бактерій, відчутно зростає, як і відсоток бактерій, що вижили. Отже це безперечно важлива частина загального механізму дії антибіотиків.

Також було показано необхідність транскрипції/трансляції для підвищення рівня гідроксильних радикалів, тобто доведена активна реакція бактерії після обробки антибіотиками. Застосування блокувальних синтетичних білків/транскрипції не тільки не спричиняло підвищення рівня вільних радикалів, а й блокувало це явище при дії вищезгаданих трьох класів антибіотиків [11]. З'явилися окремі дані про стимулювання захоплення заліза із зовнішніх джерел після впливу фторхінолонів. Це, очевидно, посилює їх бактерицидну дію за умов високого вмісту заліза в навколишньому середовищі [12].

Деякі автори намагалися заперечити суттєве значення вільнорадикального окиснення в механізмі бактерицидної дії [13]. Однак вони використовували тривало занадто високі дози антибіотиків на рівні пікової концентрації після прийому, що не є коректним, — враховуючи, що вільнорадикальний механізм не є єдиним, високий вміст антибіотика призводить до значних ушкоджень мішені, які бактерія не в змозі усунути. Також рівень загибелі вимірювався через добу, тимчасом як збільшення/зменшення загибелі бактерій в культурах в інших дослідженнях звичайно вимірювалося протягом кількох годин. Також були застереження до специфічності індикатора вмісту гідроксильних радикалів, тобто однакокий рівень загибелі бактерій незалежно від кількості гідроксильних радикалів був спричинений тривалою дією

занадто високих концентрацій антибіотиків і недостатньою специфічністю індикатора радикалів.

Подальші численні дослідження підтвердили вірність і важливе значення усіх відкритих М. Kohanski et al. фактів [14]. Інші дослідники показали також підвищення рівня вільних радикалів у цитоплазмі клітин людини після впливу β -лактамінів, фторхінолонів і аміноглікозидів через вплив на транспорт електронів у мітохондріях, проте пояснення механізмів впливу досить нечітке та суперечливе, клінічне значення невідоме. Необхідні подальші дослідження для з'ясування цього питання. Також необхідно встановити ступінь впливу вмісту позаклітинного заліза та різних антиоксидантів на бактерицидну активність антибіотиків у організмі, взаємодію з імунною системою, яка також використовує активні форми кисню для знищення патогенів, та можливості обмеження токсичності з допомогою різних антиоксидантів.

Часто після загибелі бактерії відбувається аутоліз клітини, що пов'язано з активацією присутніх у клітинній стінці гідролаз пептидоглікану. Аутоліз бактеріальної клітини може бути індукований також при деполіризації плазматичної мембрани або активації так званих **холінів** [15; 18] — мембранних білків, які забезпечують активацію гідролаз. Загибель може відбутися також унаслідок активації систем токсин-антитоксин [10; 15; 16]. Ці процеси потребують детального опису і роз'яснення, потім буде продемонстрована їхня роль після впливу антибіотиків.

У клітинній стінці всіх бактерій присутні гідролази муреїну (аутолізини), які забезпечують обіг муреїну, ріст та поділ клітини, беруть участь у формуванні джгутиків, пілей, споротворенні та інших процесах. У загальному контролі за активністю аутолізинів у грампози-

тивних бактерій ключову роль відіграють кон'юговані з D-аланіном тейхоеві кислоти. Завдяки роботі електронно-транспортного ланцюга мембрани бактерій на протязі товщини клітинної стінки утворюється градієнт іонів водню. Це можливо завдяки тому, що тейхоеві кислоти гальмують вільну дифузію іонів, тому у внутрішніх шарах муреїну концентрація протонів вища, ніж у зовнішніх. D-Аланілтейхоеві кислоти зв'язують протони і в такому вигляді інгібують активність гідролаз, тому внутрішні шари пептидоглікану мають велику щільність і тримають осмотичний тиск зсередини. У зовнішніх шарах концентрація протонів падає та зростає активність гідролаз, що розріджує пептидоглікан і, зрештою, зумовлює його розщеплення та реутилізацію [18]. Звідси зрозуміло, що деполіризація мембрани усуває протонний градієнт у клітинній стінці та призводить до аутолізу (рис. 3).

Регуляція активності аутолізинів у грамнегативних бактерій наразі залишається незрозумілою, але також залежить від заряду мембрани та концентрації протонів у клітинній стінці. Показано, що аутоліз значною мірою блокується в кислому середовищі. Ще один механізм лізису бактерій при втраті мембранного заряду зумовлюється дією систем холін-антихолін [15; 18]. Це мембранні гомологічні білки, активація холінів призводить до лізису клітини, а антихолін зв'язується з холіном та протидіє цьому процесу.

Уперше такі білки були описані в бактеріофагів. При розмноженні фага в цитоплазмі накопичуються гідролази муреїну, а в мембрані комплекси холін-антихолін. Коли енергетичні ресурси клітини виснажуються, мембранний заряд падає, це спричинює транслокацію цитоплазматичного хвоста антихоліну назовні (він містить кілька катіонних амінокислот, тому надійно тримається доки є негатив-

ний заряд з цитоплазматичного боку). Антихолін дисоціює від холіну, потім холін олігомеризується і через такі ділянки починається витікання цитоплазматичного вмісту — від іонів до білків, у тому числі і гідролаз. Останні спричиняють швидкий лізис клітини та вивільнення фагів.

Згодом практично в усіх бактерій були відкриті два висококонсервативних оперона *cid* та *lrg*, які кодують відповідно CidA — холін та LrgA-антихолін (принцип роботи зображений на рис. 3). Імовірно, це відбулося внаслідок мутацій, що призвели до нездатності фагів до репродукції, а їхні гени залишилися у хромосомах і перейшли під контроль хазяїна. Більш того, доведена цілковита аналогічність цієї пари генів Bcl-2 сімейства еукаріот, що контролюють апоптоз. Можна навіть замінити бактеріальні протеїни еукаріотичними аналогами, і все працює без жодних змін. Так було доведено наявність програмованої загибелі клітини (ПЗК) у прокариот та її принципову аналогію із ПЗК у еукаріот. Згодом було встановлено аналогію еукаріотичного p53 та прокариотичного LexA, що координує SOS-відповідь на ушкодження у бактерій. Так, LexA зупиняє поділ та ріст клітини, одночасно активує репараційні процеси (головним чином через запуск синтезу RecA) й утворення ендонуклеаз і протеаз. Доведена наявність каспазної активності у RecA.

Якщо ушкодження не вдається усунути протягом певного часу або ушкодження настільки значні, що ціна репарації перевищує вартість створення нової клітини, відбувається фрагментація ДНК, протеоліз цитоплазматичних білків і зморщення клітини, аналогічно до апоптозу в еукаріот. У свою чергу, загибель клітини від дії CidA/LrgA механізму нагадує програмований некроз у еукаріот. Результати цих досліджень дозволили припустити похо-

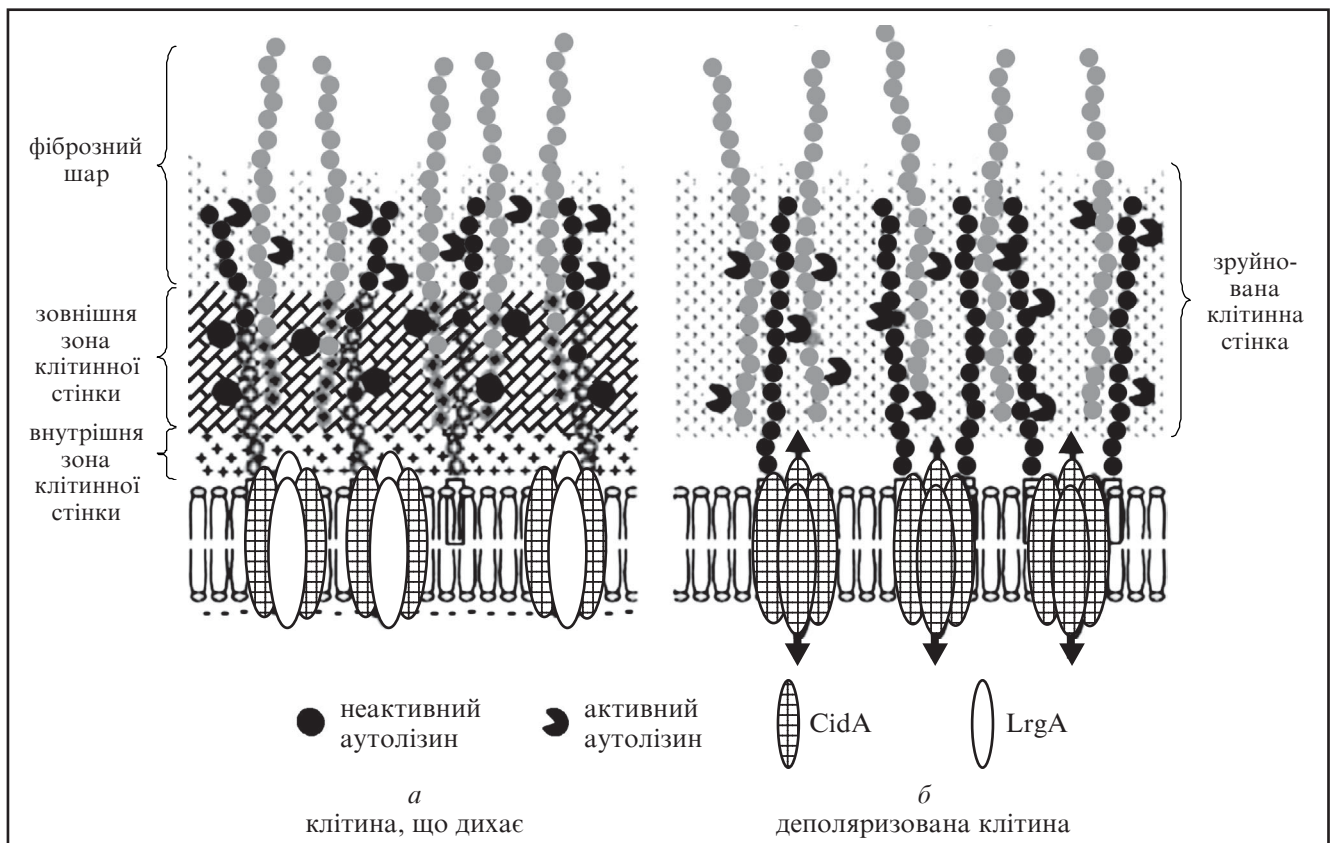


Рис. 3. Зображена регуляція активності гідролаз пептидоглікану (аутолізинів) за допомогою тейхоевих кислот та протонного градієнта (а, б). Показана робота системи холінантихолін CidA/LrgA [15]. За допомогою криоелектронної мікроскопії було встановлено розшарування клітинної стінки грампозитивних бактерій на внутрішню зону, що є пухкою та містить ліпотейхоеві кислоти — функціональний аналог периплазматичного простору грамнегативних бактерій; зовнішню зону, що є щільною та тримає осмотичний тиск, з низькою активністю аутолізинів; та фіброзний шар, що містить частково розщеплений пептидоглікан унаслідок активації аутолізинів, його фрагменти реутилізуються клітиною. Щільна зовнішня зона гальмує дифузію протонів накопичених від роботи електронно-транспортного ланцюга мембрани та створює градієнт. D-Аланілтейхоеві кислоти зв'язують аутолізини та запобігають їхньої активності за присутності протонів. За низького вмісту іонів водню відбувається депротонізація D-аланіну тейхоевих кислот, і вони вивільнюють аутолізини. Тому втрата трансмембранного градієнта протонів призводить до швидкого лізису клітини. Інактивація антихоліну викликає олігомеризацію холіну, що створює канали для вільного руху водню і спричиняє лізис

дження механізмів ПЗК тваринних клітин шляхом перенесення відповідних генів з мітохондрій (та пояснити центральну роль мітохондрій в розвитку внутрішнього шляху апоптозу), а у рослин шляхом перенесення генів з хлоропластів [17]. Сенс існування ПЗК стає зрозумілим після усвідомлення, що популяції бактерій поводять себе як багатоклітинні спільноти, а не сукупність одиничних клітин. У стресових умовах (наприклад, за дефіциту поживних речовин зниження мембранного потенціалу до критичного рівня призводить до інактивації антихо-

ліну, спричиняє лізис більшості клітин, що забезпечує ресурсами інші клітини) ПЗК покращує виживання популяції, необхідна з метою формування біоплівки (для звільнення ДНК з метою прикріплення до поверхні та формування каркасу плівки), для виділення деяких токсинів (наприклад стрептококового пневмолізину), трансформації, спороутворення [18].

Системи **токсин-антитоксин** — це пари послідовно розташованих генів, які звичайно кодують стабільний токсин і нестабільний антитоксин, що розпадається в бактеріальній клітині

значно швидше за токсин, бо є субстратом протеаз. Присутність антитоксину блокує дію токсину. Якщо виробництво білка або транскрипція порушуються, то антитоксин руйнується і токсин починає діяти. Вперше такі системи були описані в плазмідах, вони викликають залежність від присутності плазміди. Якщо при поділі клітини випадково плазміда втрачається, така клітина гине внаслідок дії токсину. Втім, згодом було встановлено наявність систем токсин-антитоксин в усіх секвенованих геномах бактерій.

Більше того, часто бактерії мають кілька десятків таких пар. Одними з найпоширеніших є системи *mazEF* та *HipVA*, які добре вивчені та мають вагоме значення. Система *mazEF* кодує стабільний токсин *mazF* — рибонуклеазу, специфічну до АСА ділянки, й антитоксин *mazE*, що блокує дію токсину, але є субстратом протеази *ClpAP*. Якщо синтез антитоксину переривається, то *mazF* руйнує всі мРНК, які мають АСА-фрагмент. Система *HipVA* кодує токсин *HipA*, що блокує глутаміл-тРНК синтетазу, спричиняючи зупинку синтезу білка й антитоксин *HipV* [16; 19].

Вважалося, що призначенням цих систем залежності була стабілізація в клітині плазмід і певних ділянок бактеріальної хромосоми. Пізніше було доведено, що протягом певного часу дія токсину оборотна і життєдіяльність клітини може бути відновлена за умови поновлення синтезу антитоксину. У подальшому була продемонстрована вірогідність стохастичної (випадкової) активації систем токсин-антитоксин у частині клітин бактеріальної популяції, що призводила до стазису (оборотної зупинки метаболізму) таких клітин. Згодом синтез антитоксину відновлювався і бактерії починали розмножуватися [19].

Вірогідність активації токсину прямо залежить від кількості таких пар у геномі. Наявність неактивних клітин у популяції бактерій дозволяє їм вижити при раптовому погіршенні умов існування, у тому числі при впливі антибіотиків. Численні дослідження пар токсин-антитоксин довели їх значення для персистенції бактерій під дією антибіотиків та інших несприятливих факторів (так, деякі *M. tuberculosis* мають 65 пар), формування біоплівки, підтримання стабільності острівців патогенності [18]. При активації SOS-відповіді токсин *mazF* уповільнює розвиток клітинної смерті внаслідок активації ПЗК,

надаючи більше часу на репарацію, а також скеровуючи всі наявні енергетичні ресурси на відновлення шляхом руйнації більшості клітинних мРНК. Транскрипти необхідних для репарації генів та мРНК антитоксину *mazE* не містять АСА-ділянок й активно транлюються.

Активація *HipA* при застосуванні антибіотиків відповідає за персистенцію бактерій. Однак тривала дія токсинів сама може спричинити загибель клітини. На можливість загибелі також впливають присутність *quorum sensing* (відчуття достатньої кількості) факторів. Насамкінець процес регулюється так, що, наприклад, після впливу антибіотика 90 % бактерій гинуть, а 10 % стають персистентами, а після закінчення впливу антибіотика споживають рештки загиблих бактерій для відновлення життєдіяльності [18]. При цьому персистенти зберігають загальну чутливість до антибіотика. Після поновлення розмноження повторна обробка антибіотиком відтворює таку ж картину — 90 % загиблих, 10 % персистентів. Ці ж *quorum sensing* фактори спричиняють активацію систем токсин-антитоксин та підсумковий аутоліз частини клітин при формуванні біоплівок [18].

Доцільно розглянути в цілому механізми загибелі бактерій під впливом різних груп антибіотиків. *Інгібітори синтезу клітинної стінки* звичайно викликають лізис чутливих клітин, залежний від активації аутолізинів. Первинні uszkodження клітинної стінки спричиняють активацію процесів репарації, що у підсумку підвищує генерацію гідроксильних радикалів та uszkodження ДНК [10]. Неможливість усунути uszkodження призводить до активації аутолізинів переважно внаслідок активації холін-подібного білка *CidA*. *Антибіотики, що підвищують проникність плазматичної мембрани* спричиняють її деполаризацію. Це призводить до зниження вмісту протонів у зоні

клітинної стінки і наслідкової активації гідролаз муреїну зі швидким лізисом клітини. Головним наслідком дії *фторхінолонів* є дволанцюгові розриви в ДНК. Це призводить до індукції репарації та генерації гідроксильних радикалів, обтяжуючи uszkodження ДНК [10].

Також uszkodження ДНК може спричинити блокування експресії антитоксину в модулях залежності (найчастіше в парі *mazEF*) та загибель клітини. *Аміноглікозиди* діють, переважно спричиняючи деполаризацію мембрани внаслідок включення невірної трансльованих білків-переносників та підвищуючи генерацію гідроксильних радикалів з uszkodженням ДНК. Цілковита блокада синтезу білка при достатньому накопиченні в цитоплазмі може спричинити активацію токсинів *mazF* [10].

Рифаміцини надійно блокують синтез РНК, що призводить до припинення продукції антитоксину, швидкої активації токсинів *mazF* та загибелі клітини. *Антибіотики, що блокують синтез білка*, також можуть спричинити загибель чутливих клітин шляхом активації токсину, подібно до рифаміцинів, але зі значно меншою ефективністю, це пояснює бактерицидну дію макролідів та хлорамфеніколу щодо деяких збудників. З вищенаведених даних очевидно, що найефективнішими проти персистентів будуть антибіотики, що порушують мембранний потенціал (підвищення проникності мембрани або блокують роботу електронно-транспортного ланцюга), тому що це веде до швидкого аутолізу навіть за повної відсутності метаболічної активності.

Перспективи розвитку досліджень

та практичного застосування

Подальші дослідження організації та регуляції механізмів програмованої загибелі прокариот пояснять особливості поведінки бактеріальних спільнот і

нададуть нові потенційні мішені для фармакологічного впливу. У цьому напрямку вже є перші досягнення. Так, з грудного молока виділено комплекс α -лактальбуміну та олеїнової кислоти — HAMLET. Показано, що він спричиняє програмовану смерть у *S. pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* протягом однієї години [17]. В. Р. Conlon et al. доповідають про винахід нового антибіотика з експериментальною назвою ADEP 4, який активує неспецифічну протеазу ClpP, що руйнує більше 400 клітинних білків, спричиняючи швидку загибель бактерій [20]. При самостійному застосуванні спостерігалася швидка селекція стійких мутантів. Утім, комбіноване застосування з рифампіцином призвело до руйнації біоплівки і швидкої загибелі персистуючих *Staphylococcus aureus* без утворення стійких штамів.

Висновки

Детальні знання про механізм дії антибіотиків від первинної мішені до загибелі клітини необхідні для створення стратегії протидії утворенню резистентних і персистуючих бактерій, розуміння наслідків комбінованого застосування антибіотиків та пошуку синергічних комбінацій, розробки методів знищення персистуючих бактерій, боротьби з біоплівками та токсинуванням тощо. Прогрес у дослідженні взаємодії антибіотиків та їх первинних мішеней призвів до вдалих модифікацій природних сполук, інформація щодо механізмів розвитку стійкості також сприяє синтезу більш ефективних препаратів і дозволяє передбачати можливість перехресної резистентності до антибіотиків. З'явилося розуміння того, що загибель бактеріальної клітини не є пасивною від накопичення ушкоджень, але навпаки, є активним тонко регульованим процесом, що нагадує більш детально вивчені механізми апоптозу і програмованого

некрозу в еукаріот. Це дозволяє по-новому поглянути на поведінку бактерій у спільнотах, вплив антибіотиків на популяції бактерій, зрозуміти причини невдач в ерадикації мікробів унаслідок феномена персистенції. Детальне вивчення летальних подій у клітинах бактерій дозволяє краще зрозуміти наслідки комбінованого застосування антибіотиків і механізми та наслідки впливу інших факторів (заліза, антиоксидантів) на бактерицидну активність. Нарешті, розуміння сенсу активної загибелі бактерій дає змогу розпочати боротьбу з позитивними для виживання мікробної спільноти наслідками — формуванням біоплівок, вивільненням токсинів тощо. Отже, постає необхідність розробки методів маніпуляції програмованою загибеллю бактерій в інтересах людини. Викриття білків і генів, задіяних у процесах загибелі прокариот, надає велику кількість перспективних мішеней для нових класів антибіотиків, і цей напрям сьогодні активно досліджується. Незабаром наші нові знання й успіхи повинні втілитись у кардинальне поліпшення ефективності лікування бактеріальних інфекцій.

Ключові слова: антибіотики, механізми дії, механізми загибелі клітин, резистентність, вільні кисневі радикали, системи холін-антихолін та токсин-антитоксин.

ЛІТЕРАТУРА

- Bertram Katzung, Anthony Trevor. Basic and Clinical Pharmacology 13 Ed. 2014; 767-824.
- Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ. Antibiotic and Chemotherapy 9 Ed. 2010; 10-33.
- John Chu, Xavier Vila-Farres, et al. Discovery of MRSA active antibiotics using primary sequence from the human microbiome. Nature Chemical Biology 2016; 12: 1004–1006. doi:10.1038/nchembio.2207.
- Munch D, Engels I, Muller A, et al. Structural Variations of the Cell Wall Precursor Lipid II and Their Influence on Binding and Activity of the Lipoglycopeptide Antibiotic Oritavancin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015; 59(2): 772-781. doi:10.1128/AAC.02663-14.
- Ling LL, Schneider T, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. Nature. 2015; 517: 455–459. doi:10.1038/nature14098.
- Jelic D, Antolovic R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. Gualerzi CO, ed. Antibiotics. 2016; 5(3): 29. doi:10.3390/antibiotics5030029.
- Cipic Paljetak H, Verbanac D, Padovan J, et al. Macrolones Are a Novel Class of Macrolide Antibiotics Active against Key Resistant Respiratory Pathogens In Vitro and In Vivo. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016; 60(9): 5337-5348. doi:10.1128/AAC.00524-16.
- Alberts B, et al. Molecular Biology of the Cell 6 Ed. 2015; 343-344.
- Ndieyira JW, Bailey J, Patil SB, et al. Surface mediated cooperative interactions of drugs enhance mechanical forces for antibiotic action. Scientific Reports. 2017; 7: 41206. doi:10.1038/srep41206.
- Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Nature reviews Microbiology. 2010;8(6):423-435. doi:10.1038/nrmicro2333.
- Kohanski MA, et al. A Common Mechanism of Cellular Death Induced by Bactericidal Antibiotics. Cell. 2007; 130(5): 797-810. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.049.
- Ferrandiz M-J, de la Campa AG. The Fluoroquinolone Levofloxacin Triggers the Transcriptional Activation of Iron Transport Genes That Contribute to Cell Death in Streptococcus pneumoniae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014; 58 (1): 247-257. doi:10.1128/AAC.01706-13.
- Iris Keren et al. Killing by Bactericidal Antibiotics Does Not Depend on Reactive Oxygen Species. Science. 2013;339:1213. doi: 10.1126/science.1232688.
- Mi H, Wang D, Xue Y, et al. Dimethyl Sulfoxide Protects Escherichia coli from Rapid Antimicrobial-Mediated Killing. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016; 60(8): 5054-5058. doi:10.1128/AAC.03003-15.
- Rice KC, Bayles KW. Molecular Control of Bacterial Death and Lysis. Microbiology and molecular biology reviews. 2008; 72 (1): 85-109. doi:10.1128/MMBR.00030-07.
- Boaz Sat, Ronen Hazan, et al. Programmed Cell Death in Escherichia coli: Some Antibiotics Can Trigger mazEF Lethality J. Bacteriol. 2001; 183(6): 2041-2045. doi: 10.1128/JB.183.6.2041-2045. 2001.

17. Bayles K. W. Bacterial Programmed Cell Death: Making Sense of a Paradox. *Nature reviews Microbiology*. 2014;12(1):63-69. doi:10. 1038/nrmi-cro3136.

18. Allocati N, Masulli M, Di Ilio C, De Laurenzi V. Die for the community: an overview of programmed cell death in bacteria. *Cell Death and Disease* 2015;

6(1): e1609. doi:10. 1038/cddis. 2014. 570.

19. Wen Y, Behiels E, Devreese B. Toxin-antitoxin systems: their role in persistence, biofilm formation and pathogenicity. *Pathog Dis* 2014; 70(3): 240-249. doi: 10.1111/2049-632X.12145.

20. Conlon B, Nakayasu E, Fleck L, et al. Killing persister cells and eradicat-

ing a biofilm infection by activating the ClpP protease. *Nature*. 2013; 503(7476): 365-370. doi:10. 1038/nature12790.

Надійшла до редакції 12.10.2017

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 13.10.2017*

УДК 615.281:615.33-579.252.55

О. Д. Костов, А. М. Венгер, М. Д. Кагльак

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ АНТИБІОТИКІВ І ХІМІОПРЕПАРАТІВ

Розуміння молекулярних механізмів дії антибіотиків на мікробну клітину має вирішальне значення для ефективного лікування бактеріальних інфекцій, пошуку засобів подолання стійкості до препаратів та розробки нових антибіотиків. В огляді наводиться докладна інформація щодо первинних молекулярних мішеней різних класів антибіотиків, застосовуваних сьогодні в клініці, та деяких експериментальних речовин, що є вельми перспективними щодо клінічного застосування. Також розглянуті механізми загибелі мікробної клітини як активні керовані процеси, що розпочинаються з ураження антибіотиком первинної мішені та включають участь вільних кисневих радикалів, бактеріальних аутолізинів, систем холін-антихолін і токсин-антитоксин. В огляді продемонстрована наявність прогнатованої загибелі клітин у прокаріот, призначення цього феномена та наслідки для практичної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: антибіотики, механізми дії, механізми загибелі клітин, резистентність, вільні кисневі радикали, системи холін-антихолін та токсин-антитоксин.

UDC 615.281:615.33-579.252.55

O. D. Kostov, A. M. Venger, M. D. Kaglyak

MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION OF ANTIBACTERIAL ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS

Understanding of molecular mechanisms of action of antibiotics on microbial cell has crucial importance for effective treatment of bacterial infections, search for means of drug resistance removing and development of the new antibiotics. This review contains detailed information about primary molecular targets of different classes of antibiotics, currently used in practice and some most promising experimental drugs very close for clinical application. Information about mechanisms of bacterial cell death is presented as actively directed process starting after the damage of primary antibiotic target and involving free oxygen radicals, bacterial autolysins, cholin-anticholin and toxin-antitoxin systems. Presence of phenomenon of programmed cell death in prokaryotes is shown and its role and consequences for antibacterial therapy in medical practice are elucidated.

Key words: antibiotics, mechanism of action, mechanisms of cell death, resistance, free oxygen radicals, cholin-anticholin and toxin-antitoxin systems.

УДК 616.853-053.2-085.213

М. П. Первак

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ТИРОЗИНКІНАЗИ

Одеський медичний національний університет, Одеса, Україна

На хронічну епілепсію страждає від 1 до 4 % населення [4; 6]. Першочерговим в лікуванні хворих на епілепсію є призначення антиепілептичних препаратів, але незважаючи на наявність більше ніж 20 медикаментів, рекомендованих до застосування в клінічній практиці, третина хворих на епілепсію не демонструє позитивних терапевтичних наслідків, продовжує страждати на неконтрольовану епілепсію, тобто фармакологіч-

но резистентну форму захворювання [16]. Слід зазначити, що хворі на резистентну епілепсію далеко не в усіх випадках (близько 10,0 %) мають показання до застосування хірургічних засобів лікування, тобто при прогресуючій формі захворювання вони є умовно приреченими хворими.

Подальше удосконалення методів лікування епілепсії пов'язане із розширенням арсеналу фармакологічних засобів за рахунок препаратів, які впливають на ключові патогенетичні

ланки формування епілепсії, а також їх комбіноване застосування із нефармакологічними методами зниження збудливості епілептизованих нейронів — електричними подразненнями (ЕП) структур антиепілептичної системи мозку, застосуванням транскраніальних електричних та імпульсних магнітних подразнень, ЕП блукаючого нерва, використанням препаратів на тлі утримання пацієнтів на кетогенній дієті. Механізм дії сучасних протисудомних препаратів у переважній біль-

© М. П. Первак, 2017

шості сфокусовано передусім на зниженні нейрональної збудливості, що досягається шляхом як посилення гальмівних нейромедіаторних впливів, так і зменшення активності збуджувальних нейромедіаторів, а також зменшення активності йонних каналів.

1. Роль тирозинкінази в патогенезі епілептичного синдрому

Розробка більш ефективних методів лікування фармакологічно резистентної форми епілепсії, вочевидь, пов'язана з впливом на раніше невизначені, відмінні від відомих сьогодні патогенетичні ланки розвитку епілептогенного збудження. Одним із таких підходів є застосування фармакологічних препаратів, які зменшують активність тирозинкінази типу В, яке розглядається як новий стратегічний підхід до розробки ефективних методів лікування епілепсії [15; 20; 21; 23].

Встановлено критичну роль, яку відіграє підвищена активність тирозинкінази у формуванні амігдалярного електростимуляційного кіндлінгу — при внутрішньошлуночковому застосуванні антитіл до рецепторів тирозинкінази запобігалось виникнення кіндлінгових судом [9]. Дефіцит фін-тирозинкінази, який є необхідним для розвитку тривалої потенціації в гіпокампі, має своїм наслідком зниження здатності до розвитку кіндлінгових судом, тимчасом як підвищення її активності супроводжується прискоренням формування амігдалярного кіндлінгу у мишей [9]. Було встановлено, що фосфорилування 2В субодиниці N-метил-d-аспартат рецептора (NMDA), яке є відповідальним за подібне прискорене формування судомних ефектів кіндлінгу, відбувається за участі тропоміозин-кіназ типу В (TrkB), а не TrkC [9].

Один із найбільш селективних інгібіторів тирозинкінази рецепторів ендотеліального фак-

тора росту судин (VEGF) акситиніб, який здійснює високоселективне гальмування рецепторів — VEGFR-1, VEGFR-2 та VEGFR-3 [18], викликає протисудомний ефект на моделі пентилентетразолового кіндлінгу [2]. Акситиніб застосовується як антиангіогенний препарат при лікуванні раку нирки, а його ефективність за умов *in vitro* перевершує активність інгібіторів першого покоління, таких як сунітиніб і сорафеніб [18]. Зважаючи на можливу роль, яку відіграє неоангіогенез у формуванні хронічної епілептичної активності, роль VEGF у контролі збудливості мембрани [14], важливими є подальші дослідження протисудомної активності препаратів — інгібіторів тирозинкінази на моделі фармакологічного кіндлінгу з позицій визначення можливості запобігання формуванню нових судин за умов відтворення хронічної моделі епілепсії.

Слід зазначити, що виникнення протисудомної дії інгібіторів тирозинкінази потребує тривалого застосування препаратів [18]. Проте короткотермінових антиконвульсивних ефектів не слід виключати зі спектра впливів акситинібу. Так, для дії VEGF на нейрональну мембрану характерними є швидко виникаючі впливи [14], а прямий вплив VEGF на культуру гіпокампальних нейронів має своїм безпосереднім наслідком зменшення Na⁺ канал-залежної збудливості гіпокампальних нейронів, яке виникає за рахунок змін вольт-залежних характеристик йонного каналу [14].

Крім того, локальне підвищення VEGF викликає пригнічення струму I(K), спрямованого назовні клітини, яке спостерігалось на ізольованих гіпокампальних нейронах, виділених на 14-ту добу з моменту народження щура [25]. Лезтауртиніб (CEP-701), який також має здатність зменшувати активність TrkB, викликає протисудомні ефекти після однократного застосування на моделі каїнат-

провокованих судом [25]. Таким чином, інгібітори тирозинкінази здатні викликати «гострі» протисудомні ефекти, виразність яких залежить від функціонального зв'язку натрієвого каналу з Fun, а також від здатності інгібіторів тирозинкінази модулювати активність Na(V)1.2 каналів шляхом фосфорилування тирозину [31].

2. Сигнальна система рапаміцину ссавців у формуванні епілептичної активності

Останнім часом визначено наявність тирозинкіназної активності у сигнального акцепторного комплексу рапаміцину у ссавців (mTOR), порушення функції якого детерміноване як генетичне, так і набутого характеру, супроводжується підвищенням збудливості нейрональних структур головного мозку та виникненням епілептиформної активності.

mTOR є значним за розміром багатодоменим білком; домен, що відповідає за каталітичну функцію, нагадує такий, який є у ліпідних кіназ, таких як фосфоінозитид-3-кінази (PI 3-кіназа), але mTOR має властивості протеїн-кінази, що стимулює анаболічні процеси [17; 25; 29]. Як спочатку було встановлено, активність mTOR здійснюється шляхом фосфорилування залишків серину та треоніну у значної кількості субстратів, велика частина з яких бере участь в анаболічних процесах.

Зв'язуючись з кількома молекулами всередині клітини, mTOR формує два різних комплекси, які мають відповідну назву — mTOR комплекс 1 і 2 (mTORC1/2 [17]). Вказані комплекси відрізняються за своєю специфічністю та регуляторними ефектами. Так, mTORC1 активується амінокислотами, а також гормонами та факторами росту. Цей комплекс містить протеїн, який виконує пермісивну функцію щодо фосфорилування субстрату — такого, як рибосомальна

протеїн S6 кіназа (S6Ks), і цей ефект блокується під впливом рапаміцину. mTORC2 містить інший пермісивний протеїн і здатний фосфорилювати певний перелік субстратів. До цього переліку входять регуляторні (так звані гідрофобні) ділянки сімейства протеїнкіназ, які включають Akt-протеїнкіназу B (PKB). Рапаміцин не викликає прямого гальмування функції mTORC2, але здатний її змінювати при тривалому застосуванні [30]. Механізми регуляції активності mTORC2 залишаються мало з'ясованими.

Активність mTOR є важливою в регуляції клітинного метаболізму, росту, розвитку структури клітини, проліферації, а також загибелі через механізми апоптозу та аутофагії [17; 29]. Серед окремих функцій, які детерміновані станом mTOR, визначено такі, як синаптична пластичність і навчання [11; 12], нейрогенез, а також морфологічні особливості дендритів й аксонів нейронів [22]. mTOR є складовою двох сигнальних систем — mTORC1 та mTORC2. При цьому посилення функції mTORC1 викликається активацією PI3K/Akt, що спостерігається при виникненні анаболічних станів, тимчасом як за умов катаболічних станів — за рахунок гальмування LKB1/AMPK [30]. Функціональний вплив mTORC1 забезпечує стимуляцію росту та проліферацію клітини шляхом активації синтезу протеїнів і є чутливим до гальмування, яке викликає рапаміцин [19].

Слід зазначити, що mTORC2 регулює життєздатність, метаболізм і структуру клітини, у тому числі модулює актин цитоскелету, розмір соми клітини, ріст дендритів та їх розташування, які не є чутливими до впливу рапаміцину [30]. Зважаючи на подібний широкий спектр ефектів mTOR, епілепсія, яка викликає глибокі порушення практично всіх фундаментальних аспектів діяльності нервової системи, також має

патогенетичні механізми, детерміновані mTOR [22].

Як експериментальні, так і клінічні результати досліджень свідчать про значну роль сигнальної системи mTOR у виникненні та розвитку генетично зумовлених, а також набутих форм епілепсії [19; 28]. Надмірна активація mTOR виникає в результаті втрати функції генів, які кодуєть комплекс білків, характерних для туберозного склерозу (TSC) 1 та 2, і які є пов'язаними з розвитком морфологічних порушень кори мозку та виникненням епілепсії. Причому гіперактивація mTOR зумовлює формування епілептогенних ефектів різного типу, в тому числі при туберозному склерозі, фокальній кортикальній дисплазії, гемімегаленцефалії, а також при формуванні гангліом. Таким чином, гіперактивність mTOR має своїм наслідком утворення диспластичних нейронів, порушення морфології кори головного мозку, а також астрогліоз.

Пентилентетразол (ПТЗ)-викликані кіндлінгові судоми супроводжуються швидким, але короткочасним збільшенням активності mTOR, яка триває кілька годин, а також наступним періодом зростання активності, яке реєструвалось на більшому проміжку часу — від кількох діб до кількох тижнів [30].

У свою чергу, інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, конкурентні блокатори АТФ) здійснюють виразні протисудомні впливи на генетично зумовлених моделях експериментальної епілепсії (наприклад моделі туберозного склерозу у мишей), а також на моделі спадкової абсансної епілепсії WAG/Rij у щурів. Крім того, подібна ефективність інгібіторів спостерігається також на моделях набутих форм експериментального епілептичного синдрому — кайнат-, пілокарпін-викликаних епілептиформних проявах епілептичного статусу. Важливо, що в клінічній практиці у пацієнтів з туберозним склерозом,

кортикальною дисплазією інгібітори mTOR також викликають виразні протисудомні ефекти. Таким чином, сьогодні mTOR є як важливою складовою ланкою патогенезу епілепсії, так і мішенню впливу протиепілептичних засобів [30].

Зважаючи на наведену роль тирозинкіназ у формуванні хронічної епілепсії, необхідно наголосити, що рапаміцин ефективно впливає на фосфорилювання рецепторів інсуліну (InsR), а також інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-IR), які є ліганд-залежними тирозинкіназами [27]. Подібний ефект, який свідчить про тирозинкіназну активність mTOR, пояснюється його численними функціональними зв'язками. Так, наприклад, Akt відіграє ключову сигнальну роль у розвитку інсулін-індукованих внутрішньоклітинних процесів, наприклад, у транспорті глюкози. При цьому Akt непрямо активує mTORC1. У свою чергу, mTORC1 регулює ключові анаболічні процеси, в тому числі синтез білків, ліпідів, а також рибосом. З другого боку, mTORC1 гальмує інсулін-викликані сигнали опосередковано через S6Ks. При цьому відбувається фосфорилювання субстрату 1 та 2 інсулінових рецепторів (IRS1/2), які є ключовою зв'язувальною ланкою між інсуліном, відповідними рецепторами та внутрішньоклітинним сигнальним каскадом, який включає в тому числі Akt [27].

Рапаміцин викликає зростання фосфорилювання InsR та IGF-IR в ключових ділянках аутофосфорилювання, що викликає зростання тирозинкіназної активності цих рецепторів [31]. Рапаміцин-індуковане фосфорилювання InsR та IGF-IR усувається при генетичному дефекті — видаленні mTOR або пермісивного протеїну, а також під впливом гальмування mTOR-кіназної активності, викликаного специфічними антагоністами. Подібні факти свідчать про ключову роль mTORC2, який вочевидь зв'яза-

ний із вказаними рецепторами, і через IRS1/2 прямо або опосередковано — шляхом фосфорилювання тирозинових залишків InsR та IGF-IR викликає аутокатализ фосфорилювання рецепторів також за залишкм тирозину.

Таким чином, наведені дані, які вказують на важливу роль mTOR, визначену при судомних синдромах, свідчать про актуальність подальшого вивчення з позицій розробки патогенетично-виправданих методів лікування епілепсії, пов'язаних з механізмами гальмування тирозинкіназної активності [21].

3. Тирозинкіназа-залежні механізми реалізації ефектів активації структур антиепілептичної системи мозку

Одним із важливих напрямів дослідження патогенезу експериментального епілептичного синдрому, обґрунтування комплексних методів припинення епілептичної активності є вивчення особливостей діяльності утворень антиепілептичної системи (АЕС) мозку за умов модуляції активності тирозинкінази [1; 3; 7; 8]. Ця система мозку являє собою низку нейрональних структур, які пов'язані між собою виконанням спільної функції — пригнічення епілептогенного збудження. Подібна роль може бути реалізована на основі трансинаптичної активації відповідних структур, яка на рівні системних взаємовідношень викликає потенційоване трансинаптичне пригнічення епілептогенезу. Крім того, подібні протиепілептичні ефекти можуть бути реалізовані завдяки нейромодляторним впливам — викидам агоністів опіоїдних, канабіноїдних рецепторів, рецепторів галаніну та ін., у тому числі модуляції тирозинкіназної сигнальної системи [2; 5; 26; 32].

Так, у роботах [23; 24] встановлено, що ритмічні транскраніальні магнітні стимуляції (ТМС) низької частоти, які од-

ним із наслідків мають пригнічення судомної активності, також забезпечують підвищення процесії нейротропного фактора мозку (BDNF), який викликає активацію тирозинкінази В у префронтальній корі мозку. Тривалі ТМС супроводжуються підвищенням продукції, крім BDNF, також холецистокініну, але не змінюють вміст мРНК NPY пептиду [24].

Крім ТМС, інші методи подразнення є також ефективними. Так, у роботі Podda M. V. et al. [10] здійснювали вплив анодом постійного струму (транскраніальне пряме подразнення постійним струмом — ТПС) протягом 20 хв у мишей. Автори спостерігали посилення гіпокампальної тривалої потенціації, покращання процесів навчання та пам'яті протягом одного тижня після ТПС. Подібний ефект розвивався паралельно зі зростанням ацетилювання промотора BDNF, підвищенням експресії екзонів I та IX BDNF, а також збільшення вмісту BDNF у тканині гіпокампа. Крім того, у мишей з ТПС визначалося збільшення фосфорилювання транскрипційного фактора CREB (цАМФ — response element-binding protein), а також зв'язування pCREB з промотором I BDNF.

Водночас гальмування ацетилювання, так само як і блокування активності тирозинкінази, усувало ефекти ТПС як на молекулярному, так і на електрофізіологічному й поведінковому рівнях. Отримані результати дозволили авторам дійти висновку, що ТПС-викликане підвищення ефективності навчання та пам'яті реалізується на рівні ремоделювання хроматину — BDNF послідовності, що викликає зростання експресії цього гена і забезпечує виникнення тривалих нейропластичних змін.

У дослідженні Furmaga H. et al. [15] встановлено, що ЕП блукаючого нерва викликає посилення активності тирозинкінази В у гіпокампі щурів. Про-

дукція BDNF збільшувалась у тканині гіпокампа під впливом ЕП мигдалика у щурів [9]. Розвиток тривалої потенціації, викликані тета-стимуляцією в нейронах гіпокампа, супроводжується виразним і тривалим посиленням активності тирозинкінази, причому нейрональна депресія, яку викликали низькочастотним подразненням, не супроводжувалась змінами активності ензиму [20].

Розглядаючи механізми подібних ефектів, слід зазначити, що подразнення електричним струмом на рівні судинної стінки супроводжується підвищенням продукції факторів росту судин ендотеліальними клітинами (VEGF) [14]. Пряме ЕП клітин Мюллера супроводжується підвищенням продукції BDNF, що може пояснювати ефективність подібних процедур при дегенеративних змінах сітківки [13].

З другого боку, на рівні тканинної організації антиепілептичних структур мозку їх ЕП супроводжується розвитком ефектів пригнічення епілептичної активності. Слід також зазначити, що згідно з результатами [20], як ТМС, так і електроконвульсивний шок не викликають зміни вмісту BDNF у сироватці крові пацієнтів, які страждають на резистивну до лікування форму депресії. Подібні результати свідчать про необхідність визначення умов відтворення впливів штучної активації структур мозку на систему BDNF.

До останнього часу дослідження тирозинкіназа-залежних механізмів розвитку епілептичного синдрому здійснювалось на моделі електростимуляційного кіндлінгу і не проводилось вивчення особливостей хронічної епілептичної активності, викликані хімічним кіндлінгом.

Втім, для хімічного, а саме ПТЗ-індукованого кіндлінгу, крім зазначених переваг, притаманних електростимуляційній моделі, додаткові переваги зво-

дяться до спрощення самої експериментальної процедури моделювання, тому що немає потреби, наприклад, імплантувати стимуляційні електроди. Також перевагою є спрощення відтворюваності моделі в різних лабораторіях, низька летальність тварин у процесі моделювання судом [26]. При цьому варто зазначити, що ПТЗ-індукований кіндлінг, як і електростимуляційний кіндлінг, дозволяє моделювати парціальну форму епілепсії [26].

Виходячи з наведених результатів, важливими є подальші дослідження патогенезу гострого та хронічного епілептичного синдрому на тлі модуляції активності тирозинкінази та за умов активації утворень анти-епілептичної системи мозку.

Ключові слова: тирозинкіназа, рапаміцин, сигнальна система mTOR, протиепілептична система мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Антиепілептическая система* / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский [и др.] // *Успехи физиологических наук*. – 1992. – Т. 23, № 3. – С. 38–59.
2. *Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома* / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 350 с.
3. *Годлевский Л. С.* Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. – Одесса : Нетун Технология, 2006. – 183 с.
4. *Дзяк Л. А.* Эпилепсия / Л. А. Дзяк, Л. Р. Зенков, А. Г. Кириченко. – К. : Книга-плюс, 2001. – 168 с.
5. *Зозуля Ю. А.* Роль оксиду азота в эпилептогенезе (огляд літератури) / Ю. А. Зозуля, О. А. Лапоногов, Л. Н. Сенько // *Журнал АМН України*. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 201–215.
6. *Тодорів І. В.* Лімбічна епілепсія — клініка, патогенез, лікування / І. В. Тодорів, М. І. Пітик. – Івано-Франківськ : Місто НВ, 2007. – 163 с.
7. *Шандра А. А.* Патологические механизмы развития спонтанной судорожной активности / А. А. Шандра, Н. В. Копьёва // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. – 2008. – № 2 (14). – С. 7–17.
8. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.
9. *Amygdala electrical stimulation inducing spatial memory recovery produces an increase of hippocampal BDNF and ARC gene expression* / D. Marceron-Martinez, W. Almaguer-Melian, E. Alberti-Amador [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2016. – Vol. 124. – P. 254–261.
10. *Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of BDNF expression* / M. V. Podda, S. Cocco, A. Mastrodonato [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. № : 22180; doi:10.1038/srep22180
11. *A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus* / S. J. Tang, G. Reis, H. Kang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99. – P. 467–472.
12. *Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin pathway* / J. Jaworski, S. Spangier, D. P. Seeburg [et al.] // *J. Neurosci. Off J. Soc. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 11300–11312.
13. *Direct effect of electrical stimulation on induction of brain-derived neurotrophic factor from cultured retinal Müller cells* / T. Sato, T. Fujikado, T. S. Lee, Y. Tano // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2008. – Vol. 49. – P. 4641–4646.
14. *Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors* / M. Zhao, H. Bai, E. Wang [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117, pt. 3. – P. 397–405.
15. *Furmaga H.* Vagal nerve stimulation rapidly activates Brain-Derived Neurotrophic Factor receptor TrkB in rat brain / H. Furmaga, F. R. Carreno, A. Frazer // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7 (5). – P. e34844.
16. *Kwan P.* Refractory epilepsy: mechanisms and solutions / P. Kwan, M. J. Brodie // *Expert Rev. Neurother.* – 2006. – Vol. 6. – P. 397–406.
17. *Laplante M.* mTOR signaling in growth control and disease / M. Laplante, D. M. Sabatini // *Cell*. – 2012. – Vol. 149. – P. 274–293.
18. *Meyers K. A.* DEPDC5 as a potential therapeutic target for epilepsy / K. A. Meyers, I. E. Scheffer // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2017. – Vol. 21 (6). – P. 591–600.
19. *mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis* / R. Citaro, A. Leo, A. Constanti [et al.] // *Pharm. Reserach*. – 2016. – Vol. 107. – P. 333–343.
20. *Neuronal activity alters BDNF-TrkB signaling kinetics and downstream functions* / W. Guo, Y. Ji, S. Wang [et al.] // *J. of Cell Science*. – 2014. – Vol. 127. – P. 2249–2260.
21. *Ostendorf A. P.* mTOR Inhibition in Epilepsy: Rationale and Clinical Perspectives / A. P. Ostendorf, M. Wong // *CNS Drugs*. – 2015. – Vol. 29, N 2. – P. 91–99.
22. *Regulation of dendritic morphogenesis by Ras-PI3K-Akt-mTOR and Ras-MAPK signaling pathways* / V. Kumar, M. X. Zhang, M. W. Swank [et al.] // *J. Neurosci. Off J. Soc. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 11288–11299.
23. *Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte* / H. Y. Wang, D. Crupi, J. J. Liu [et al.] // *J. of Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, N 30. – P. 11044–11054.
24. *Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke* / M. Niimi, K. Hashimoto, W. Kakuda [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0152241.
25. *Saxton R. A.* mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease / R. A. Saxton, D. M. Sabatini // *Cell*. – 2017. – Vol. 168, N 6. – P. 960–976.
26. *Shandra A. A.* Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // *Kindling 6* / ed by M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Spinger, 2005. – P. 49–59.
27. *Targeted Inhibition of Rictor/mTORC2 in cancer treatment: a new era after rapamycin* / Z. Zou, J. Chen, J. Yang, X. Bai // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2016. – Vol. 16, N 4. – P. 288–304.
28. *Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development* / E. Russo, R. Citaro, A. Constanti [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Reviews*. – 2016. – Vol. 71. – P. 388–408.
29. *Weber J. D.* Deconvoluting mTOR biology / J. D. Weber, D. H. Gutmann // *Cell Cycle Georget. Tex.* – 2012. – Vol. 11. – P. 236–248.
30. *Wong M.* A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials / M. Wong // *Expert. Rev. Neurother.* – 2013. – Vol. 13. – P. 657–669.
31. *Yin Y.* mTORC2 promotes type I insulin-like growth factor receptor and insulin receptor activation through the tyrosine kinase activity of mTOR / Y. Yin, H. Hua, M. Li // *Cell Res.* – 2016. – Vol. 1. – P. 46–65.
32. *Zaporozhan V. N.* The influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency upon experimental focal epileptic syndrome / V. N. Zaporozhan, L. S. Godlevsky, S. L. Tsevelev // *Clinical Journal of Modern Medicine*. – 2012. – Vol. 21, N 27. – P. 3331–3334.

Надійшла до редакції 13.10.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов,
дата рецензії 20.10.2017

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ТИРОЗИНКІНАЗИ

В огляді літератури висвітлено сучасні підходи до визначення патогенетичних механізмів виникнення та розвитку хронічного епілептичного синдрому, викликаного методом кіндлінгу. Так, зокрема, визначено ключову роль активності тирозинкінази у формуванні епілептиформних проявів. Відповідне застосування інгібіторів активності тирозинкінази, а також активності сигнальної системи — мішені дії рапаміцину у ссавців (mTOR) є сучасним перспективним напрямом розробки протиепілептичних препаратів. Залишаються мало вивченими питання ефективності штучної стимуляції структур мозку на тлі пригнічення тирозинкіназної активності та сигнальної системи mTOR, які є важливими щодо підвищення ефективності комплексних методів лікування епілепсії.

Ключові слова: тирозинкіназа, рапаміцин, сигнальна система mTOR, протиепілептична система мозку.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF EPILEPTIC SYNDROME DEVELOPMENT UNDER CONDITIONS OF TYROSINE-KINASE ACTIVITY MODULATION

New approaches to the investigations of pathogenetic mechanisms of chronic epileptic syndrome, which was induced through kindling method, were in scope of the present review. Thus, the key role is played by tyrosine kinase activity in the process of epileptiform manifestations has been stressed. The corresponded usage of inhibitors of tyrosine-kinase as well as inhibitors of signal system induced with target of rapamicine in mammals (mTOR) represented by itself contemporary and promising approach for the new antiepileptic drugs development. Such investigations are promising with regard to the development of new and more effective complex methods of epilepsy treatment.

Key words: tyrosine-kinase, rapamicin, mTOR signal system, antiepileptic brain system.

УДК 616.62-008.61-07-08

Г. О. Сон

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет

В Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на цукровий діабет (ЦД), а згідно з даними ВООЗ, у 2010 р. вже понад 240 млн людей хворіють на цю недугу. При ЦД підвищується ризик розвитку катаракти і глаукоми, проте найбільшу загрозу для зору становить ураження сітківки ока, яке спостерігається у 80 % хворих на діабет людей із тривалістю захворювання понад 10 років. Діабетична ретинопатія (ДР) діагностується у хворих на ЦД у 50–90 % випадків, характеризується тяжким прогресуючим перебігом і може призводити до сліпоти [1; 4; 13]. Приблизно у 5 % випадків ознаки ретинопатії виявляються до моменту встановлення діагнозу ЦД, а через 10 років від початку захворювання патологічні зміни очного дна відзначаються у 40–50 %

пацієнтів. При 20-річній тривалості діабету прояви ДР виявляються вже у 90 % пацієнтів. Показано, що вчасне виявлення погіршення зору за умов діабету і лікування цього ускладнення запобігає сліпоті у 90 % хворих на ДР [2; 8].

1. Корекція перекисних процесів у компенсації проявів діабетичної ретинопатії

Серед механізмів патогенезу ДР провідну роль відіграє посилення перекисних процесів у тканині сітківки, які тісно пов'язані з іншими відомими порушеннями, такими як зростання активності альдозоредуктази (із подальшою акумуляцією метаболічних продуктів поліолового шляху — фруктози та сорбітолу), інтенсифікацією неферментативного глікозилювання, активацією протеїнкінази С [1; 11; 13; 14; 37]. Вторинними є порушення стінки капілярів,

пов'язані зі втратою перичитів та розвитком аневризм, а також формуванням крихких нових капілярів [20; 23; 27; 31].

Визнаним ангиогенним фактором за цих умов є ендотеліальний судинний фактор росту (vascular Endothelial Growth Factor — VEGF). Значна кількість експериментальних робіт підтверджують тісний зв'язок VEGF з розвитком неоваскуляризації сітківки [9; 11; 17; 32]. Блокатори VEGF пригнічують прояви ДР [9; 18]. Однак внутрішньочне застосування антагоністів VEGF пов'язане зі значними ризиками виникнення ускладнень, що потребує додаткових застережливих заходів.

Зважаючи на роль перекисних механізмів у формуванні ДР, у припиненні проявів ДР важливу роль відіграє використання антиоксидантних препаратів [1; 7; 9; 10; 12; 13; 26; 32–34]. Антиоксидантна терапія

проявів ДР полягає сьогодні у застосуванні препаратів, які зв'язують вільні радикали, а також засобів, що збільшують антиоксидантний потенціал [32].

Так, зокрема, застосування вітамінів С та Е може запобігати виникненню ДР шляхом зменшення продукції вільних радикалів і зниження процесів пероксидації ліпідів [33; 35]. При цьому вітамін С здатний зменшувати порушення з боку ендотелію судин та знижувати адгезію лейкоцитів у ретинальних судинах щурів з експериментальним діабетом [35].

Вітамін Е спроможний гальмувати активність протеїнази С при діабеті, яка зменшує перфузію крові через тканину сітківки та сприяє формуванню ретинопатії [33]. Останнім часом встановлено, що поширеним серед хворих на ЦД 2 типу є дефіцит вітаміну D і простежується чітка взаємозалежність між виникненням ДР та зниженням вмісту вітаміну D [16]. Крім того, встановлено, що вітамін D має протизапальні властивості, знижує експресію VEGF, а також трансформуючого ростового фактора TGF-бета-1 у тканині сітківки, що запобігає виникненню ДР за рахунок зменшення процесів неоваскуляризації та проліферації [16].

Вживання зеленого чаю, багатого на поліфеноли, розглядається як потужний антиоксидантний, протизапальний та антиканцерогенний засіб [19]. При вживанні зеленого чаю відмічаються зростання вмісту відновленого глутатіону, підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, редукування експресії VEGF та TGF-бета, запобігається неовангіогенез, а ретинальні ендотеліальні клітини захищаються від апоптозу [19]. Подібні результати вказують на можливе терапевтичне значення вживання зеленого чаю у хворих на ДР.

Альфа-ліпоєва кислота — це потужний антиоксидант, дія якої реалізується шляхом поси-

лення функції низки ензимів, що є відповідальними за оксидативний метаболізм [26]. Ця кислота зменшує окиснення вітамінів С, Е, модулює інші сигнальні шляхи, які залучені до формування нових судин, зокрема такі, що індукують ядерний фактор, — еритроїд 2L2 (NFE2L2) [32]. Було встановлено, що ліпоєва кислота, яку застосовували у щурів з експериментальним діабетом протягом 30 тиж., запобігає ушкодженню ретинальних судин, включаючи загибель перицитів, та експресії ангіопоетину-2 (Ang-2), VEGF, рецепторів гліколізованих пептидів (AGE), задіяних, у тому числі, в процесах втрати перицитів судинами сітківки, а також у процесах активації NFE2L2 [32].

Застосування бенфотіамінів — ліпофільних аналогів тіаміну монофосфату — також супроводжується протекцією клітин судин від ушкодження, викликаного гіперглікемією. У експериментальних тварин з модельованим діабетом бенфотіаміни викликали пригнічення трьох основних шляхів продукції вільних радикалів: гексозамінового, протеїназного (PKC) та викликаного активацією рецепторів AGE. Під впливом бенфотіамінів зменшувалась активність ядерного фактора каппа-бета (NF-κB), який індукуює транскетотазу [17]. Також є докази, що бенфотіамін викликає протекторний ефект щодо перицитів — запобігає їхньому апоптозу завдяки нормалізації співвідношення активаторів та інгібіторів апоптозу (Bcl-2/Bax відповідно) [18]. Таким чином, застосування бенфотіамінів можна розглядати як альтернативний метод лікування ДР.

Застосування інгібіторів полі-(АТФ-рибоза) полімерази (PARP) є окремим механізмом зменшення продукції медіаторів оксидативного ушкодження тканин, який реалізується на рівні блокування активації ядерного фактора NF-κB [38]. Агоністи PARP збільшують експе-

сію вазоактивних факторів, а також продукцію позаклітинних матриксних протеїнів у тварин з діабетом, а блокада PARP нормалізує вказані порушення [Xu B. et al., 2008]. Застосування інгібітора PARP PJ-34 знижує активацію ядерного фактора NF-κB, а також транскрипцію залежних від NF-κB генів, таких як *ICAM-1* у щурів з діабетом [36].

Першим бар'єром на шляху реалізації прооксидантних механізмів у формуванні ДР є активність супероксиддисмутази (СОД). Підвищення експресії магній-залежної СОД зменшує індуквану гіперглікемією експресію мРНК VEGF в ендотеліальних клітинах, а на моделі стрептозотоцинової ДР спостерігається зниження експресії VEGF та фібронектину [28]. Варто зазначити, що підвищення експресії мітохондріальної СОД у гомозиготних тирангенних мишей запобігає ретинальним процесам пероксидації та мітохондріальній дисфункції [27]. Темпол, який є СОД-міметиком, знижує вміст супероксид-аніона, редукує вміст кінцевих продуктів обміну оксиду азоту та збільшує синтез відновленого глутатіону, що нормалізує оксидативно-нітративний стрес у тканині сітківки. Можна розглядати зменшення активності мідь- та цинк-залежної СОД — її активності, а також експресії — як патогенетичний механізм розвитку ДР [24].

Бета-каротин, таурин, лютеїн, кофєїно-кислий фенольний ефір, канабідоїл, 8-гідроксид-N,N-дипропіл-2-амінотетралін також викликають антиоксидантну дію і можуть розглядатись у контексті комплексних лікувальних заходів при ДР [31]. Троксол (6-гідрокси-2,5,7,8 — тетраметилхроман-2-карбоксилат) та N-ацетил-L-цистеїн запобігають загибелі перицитів, викликаній глікованим альбуміном [28]. Ніканартин — антиоксидант, який має властивості знижувати вміст холестерину

рину, частково гальмує втрату перичитів у щурів з діабетом [23]. Куркумін має значний антиоксидантний потенціал, який реалізується шляхом зниження вмісту гіпоксія-індуцибельного фактора-1, та зменшує ангіогенез, викликаний гіпоксією [20]. Вживання куркуміну гальмує продукцію VEGF у щурів з ДР [23].

Описаний шлях формування ДР і розвитку запалення за участі ядерного фактора Nrf2 [31] дозволив ідентифікувати модулятор цього сигнального шляху — сульфорафан як лікувальний засіб. Встановлено, що під впливом сульфарафану збільшується стійкість ретинального пігментного епітелію до ушкоджувальної дії вільних радикалів [32]. Гемін викликає у щурів із діабетом збільшення вмісту оксигенази-1, СОД-1, а також Vcl-2 (фактор антиапоптозу), тимчасом як експресія та вміст гіпоксія-індуцибельного фактора 1 та VEGF зменшуються. Механізм вказаного лікувального ефекту здійснюється за рахунок транслокації Nrf2 [32]. Мікофенолату мофетил (MMF) сприяє транслокації Nrf2 і також викликає антиоксидантний вплив у щурів з діабетичною нефропатією [25]. Слід зазначити, що Nrf2-залежний механізм коригувальної дії при діабеті визначається при застосуванні цинку, олтипразу та диметилфумарату [29].

Епігенетичні механізми реалізації коригувальної дії щодо проявів ДР проявляються у вигляді впливу на процеси метилування ДНК, модифікацію гістонних білків, а також щодо міРНК [31]. Аналоги нуклеотидів, вочевидь, реалізують позитивний вплив шляхом зменшення метилування ДНК завдяки їхньому інгібуючому впливу на активність ДНК-метилтрансферази. Крім того, інгібітори ДНК-метилтрансфераз, включаючи 5-азациитидин (азациитидин; Відаза), та 5-аза-20-деоксицитидин (дицитабін, дакоген) рекомендовані FDA до застосування в

клінічній практиці у США при мієлоїдних формах злоякісного росту та Т-клітинній лімфомі шкіри [31]. Модифікатори гістонних білків також здійснюють виразний позитивний вплив, зокрема епігалокатехін-3-галат, інгібітор астронгістонацетилтрансферази, блокують активацію залежного від р65-ацетилювання NF-κB [31]. Куркумін, геністеїн, а також резервертрол теж здійснюють вплив шляхом модифікації гістонних білків [20; 23]. Так, резервертрол викликає проєктивну протизапальну дію за рахунок контролю експресії кількох мікро-РНК (міРНК), таких як міРНК-21, міРНК-155, міРНК-663 [38].

Стосовно механізмів реалізації ефектів міРНК встановлено, що анти-РНК олігодеоксирибонуклеотиди, які є значними за розмірами молекулами, викликають десенситизацію щодо впливів низки міРНК [27]. Метформін, який залучається до сигнального шляху SIRT1/LKB1/AMPK, викликає зменшення глюкозотоксичності у щурів з діабетом [36]. В іншому дослідженні встановлено, що збагачений поліфенолами екстракт кави покращує сигнальний шлях, який у сітківці здійснюється за участі SIRT1, і захищає клітини сітківки від ураження при діабеті [23]. Подібний SIRT1-залежний механізм протективної дії описаний і для позитивного впливу фенофібрату при експериментальній ДР [25].

2. Роль іонів цинку та германію у відновленні біологічного гомеостазу

Серед антиоксидантних механізмів розвитку лікувальних ефектів при експериментальних формах ДР потрібно зазначити роль іонів цинку. Цей важливий нутрієнт відіграє значну роль у розвитку оксидативного стресу, апоптозу, а також вікових змін [39]. Застосування солей цинку ефективно щодо запобігання перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) при діабеті у тканині сітківки, зменшує

вміст редукованих форм глутатіону при експериментальному діабеті [39].

Можна вважати, що з позицій визначеної ефективності цинку, його дефіцит є одним із механізмів патогенезу ДР. Разом із тим чітко встановлено наявність реципрокних протилежних взаємовідношень між вмістом цинку та германію в сироватці крові, тканині печінки, м'язів і Т-лімфоцитах мишей [39]. При зростанні концентрації цинку вміст германію знижувався і навпаки. За підвищення концентрації германію та реципрокного зменшення вмісту цинку в сироватці крові кількість CD3 та CD1 зменшувалась, CD8 не змінювалась, а співвідношення CD1 і CD3 знижувалося, що, на думку авторів, свідчить про певний антагоністичний вплив досліджуваних елементів на стан імунної реактивності організму. Автори наголошують на наявності агонізму цинку та германію щодо їхньої антиоксидантної дії, що виявлялось у збільшенні активності СОД та зменшенні вмісту малонового діальдегіду.

Однак до останнього часу не проводилося вивчення залежних від вмісту германію особливостей перебігу експериментальної ДР.

Слід зазначити, що неорганічні сполуки германію вирізняються нефрон- та гепатотоксичними впливами [15]. При цьому, однак, токсична сполука діоксин германію демонструє здатність знижувати рівень глюкози в крові [15]. Зауважмо, що «органічний» германій є нетоксичним і застосування сполуки Ge-132 (біс-карбоксіетил германію сесквіоксид) визнається ефективним при багатьох захворюваннях [21; 30].

При застосуванні органічного германію відзначають достатньо широкий спектр позитивних впливів, серед яких можна відмітити як найбільш важливі такі:

— стимуляція імунної системи;

— зниження артеріального тиску та вмісту холестерину в крові;

— антирадикальний вплив — зниження перекисного окиснення органічних сполук.

Крім того, органічний германій здійснює радіопротекторний вплив, зменшує хронічний больовий синдром і має протизапальну дію, покращує оксигенацію тканин, знижує їхню потребу в кисні. Також описано здатність зв'язувати важкі метали, відновлювати стан судин і мікроциркуляцію, збільшувати гостроту зору, покращувати стан шкіри при локальному застосуванні. Крім того, органічні сполуки германію використовують як протипухлинний засіб, а також з метою запобігання віковим змінам організму. Відповідні дослідження проведено з підтвердженням безпечності й ефективності застосування зазначених сполук.

Механізми впливу органічного германію розглядають переважно на клітинному рівні, пов'язують їх реалізацію з компенсацією недостатньої оксигенації в зоні розвитку запалення як універсального типового патологічного процесу. Іншим доведеним механізмом реалізації впливу органічного германію є посилення продукції інтерферону [30; 39].

У дослідженні Nakamura K. et al. [30] спостерігали модель ЦД 2 типу протягом 72 тиж. з моменту народження щурів. При цьому протягом 24 тиж. щурам застосовували Ge-132 перорально дозою 100,0 мг/кг щодобово, починаючи з 24-го тижня. Визначено, що вміст глюкози як у крові, так і в сечі був вищим у щурів без застосування сполуки германію. Автори встановили, що Ge-132 запобігав накопиченню амілоїду в тканині нирок і мозку.

Під впливом органічного германію встановлено нормалізацію функції Т-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів, активності натуральних кілерів і клітин —

продуцентів антитіл. Слід наголосити, що для органічного германію рекомендована доза прийому залежить від тяжкості захворювання і може коливатися від 100 до 2500 мг на добу. Причому така доза для неорганічного германію є неприпустимою, а потреба в германії у людини оцінюється на рівні менше 0,5 мг на добу [15; 39]. Сполуки германію виводяться з організму через кишечник і сечу протягом 20–30 год [21]. У контексті подібних показників слід нагадати, що сполуки органічного германію самі мають властивості детоксикантів.

Антиоксидантні й імунотропні властивості водорозчинного органічного германію (Ge-132) було підтверджено у дослідженні Nakamura T. et al. [30]. Автори встановили, що утримання мишей лінії ICR протягом чотирьох діб на дієті, в яку додавали 0,05 % розчин Ge-132, викликало зростання вмісту α -токоферолу в плазмі крові з 6,85 до 9,60 мкг/мл ($p < 0,05$). Крім того, під впливом Ge-132 спостерігались зміни експресії 1220 генів тканини печінки більше ніж в 1,5 рази (як у бік збільшення, так і зменшення), а також підвищення експресії гена білка-транспортера α -токоферолу (*Tpa*) в 1,62 разу.

Активация імунної системи визначалась найбільш виразними змінами з боку кластеру онкологічних генів (загалом 101 ген) — за показниками функціонального кластерного аналізу змін експресії генів. Встановлено, що Ge-132 виразно впливає на кластери генів, які мають відношення до контролю продукції АТФ (загалом 43 гени), ліпідний метаболізм (загалом 42 гени) й апоптоз (5 генів). Таким чином, пероральне застосування Ge-132 викликає зростання вмісту α -токоферолу в плазмі крові за рахунок підвищення експресії гена транспортного протеїну (*Tpa*).

Наведені дані свідчать про актуальність застосування органічних сполук германію як

засобу, що зменшує прооксидантні механізми в тканині сітківки при цукровому діабеті.

3. Результати власних досліджень впливу органічної сполуки германію МІГУ-4 на діабет-провоковані порушення у щурів

Однією з перспективних біологічно активних сполук германію є ніацин — оксіетилідендифосфонато-германат $(\text{NiCH})_2 [\text{Ge}(\text{OH})_2 (\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (МІГУ-4) з молярною масою 593 г/моль [5; 6]. Встановлено, що курсове профілактично-лікувальне введення германієвмісного похідного нікотинової кислоти — МІГУ-4 (4,0–17,0 мг/кг) запобігало зміні активності як СОД, так і каталази при галактозаміновому гепатиті у щурів [5]. Таким чином, МІГУ-4, разом із пригніченням ПОЛ, суттєво запобігало зниженню активності ферментів антиоксидантного захисту клітини. Крім того, застосування МІГУ-4 запобігало зменшенню вмісту токоферолу в мембранах еритроцитів і печінці щурів, суттєво зменшувало відсоток гемолізу еритроцитів та сумарну пероксидазну активність плазми крові [6]. Дослідження патогенетичних механізмів експериментального епілептичного синдрому засвідчило їх залежність від впливу МІГУ-4 та корекції механізмів оксидантного стресу за подібних умов [3].

Тому в окремих дослідженнях, проведених на моделі стрептозотозин-індукованого діабету у щурів, було визначено, що застосування препарату МІГУ-4 запобігає виникненню ПОЛ, стабілізує ліпідний склад мембран мітохондрій печінки й еритроцитів у щурів із стрептозотозин-індукованим діабетом.

Метою окремих досліджень було вивчення впливу МІГУ-4 на характеристики електрореєстрацій (ЕРГ) щурів з модельованим застосуванням стрептозотозину діабетом. МІГУ-4 застосовували внутрішньоочере-

винно дозою ОД 50–25,0 мг/кг, починаючи з 15-ї доби з моменту застосування стрептозотцину і протягом наступних двох місяців щодобово однократно, після чого реєстрували ЕРГ. Проведені дослідження показали, що латентний період β -хвилі у щурів з діабетом збільшувався на 10,4 % при зниженні її амплітуди в 2,24 разу порівняно з інтактними щурами ($p < 0,05$). Латентний період α -хвилі був на 25,1 % більшим ($p < 0,05$), а швидкість зміни її амплітуди — в 2,47 разу меншою ($p < 0,05$). Латентний період осциляторних потенціалів W_2 та W_3 зростає на 42,5 і 42,8 % ($p < 0,05$), тимчасом як їхня амплітуда зменшувалась в 5,0 та 3,37 разу відповідно порівняно з інтактними щурами ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати показали, що розвиток стрептозотцин-індукованого діабету супроводжується збільшенням тривалості латентного періоду і зниженням амплітуди α - і β -хвиль, а також осциляторних потенціалів W_2 та W_3 . Курсове застосування самого МІГУ-4 запобігає викликанням стрептозотцином порушенням ЕРГ, а у комбінації з інсуліном спостерігається потенційований коригувальний вплив.

Отримані результати засвідчили перспективний характер застосування органічних германієвмісних сполук, зокрема МІГУ-4, у комплексній корекції порушень стану сітківки ока за клінічних умов.

Слід також зазначити, що важливим напрямом у розробці нових підходів до компенсації проявів ДР є патогенетичні механізми її розвитку, які реалізуються на системному рівні, а саме із залученням структур мозку [9; 22]. Тому актуальним є дослідження поєднаного застосування подразнень утворень мозку та препарату МІГУ-4 щодо проявів експериментальної ДР, що становить завдання подальших досліджень.

Ключові слова: стрептозотцин, діабетична ретинопатія, перекисне окиснення ліпідів, електроретинограма, органічні сполуки германію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Антиоксидантний ефект природних поліфенольних комплексів винограду у сітківці ока щурів із цукровим діабетом, індукованим стрептозотцином* / А. Р. Гнатюш, В. Р. Дрель, А. Я. Яланецький [та ін.] // *Біологічні студії / Studii Biologica*. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 61–72.
2. *Вит В. В. Лечебное действие растительных тканевых перпаратов при экспериментальном сахарном диабете 2 типа* / В. В. Вит, А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский // *Офтальмологический журнал*. – 2008. – № 4. – С. 13–15.
3. *Волошенко Д. Б. Эффекты производных дифосфоната германия с никотиновой кислотой, никотинамидом и магнием на активное избегание у крыс* / Д. Б. Волошенко, О. А. Кашенко // *Интегративна антропология*. – 2005. – № 1/2 (5/6). – С. 51–54.
4. *Волотовская А. В. Физические факторы в лечении сахарного диабета и его осложнений : учеб.-метод. пособие* / А. В. Волотовская, Л. Е. Козловская. – Минск : БелМАПО, 2011. – 25 с.
5. *Годован В. В. Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів (Повідомлення 1)* / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // *Одеський медичний журнал*. – 2007. – № 4 (102). – С. 36–41.
6. *Годован В. В. Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів (Повідомлення 2)* / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // *Одеський медичний журнал*. – 2007. – № 5 (103). – С. 5–10.
7. *Кресюн Н. В. До механізмів формування ретинопатії при стрептозотциновому діабеті на тлі електричних подразнень структур мозку* / Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, Л. С. Годлевський // *Офтальмологічний журнал*. – 2017. – № 4. – С. 51–54.
8. *Егоров Е. А. Офтальмофармакология : рук. для врачей* / Е. А. Егоров, Ю. С. Астахов, Т. В. Ставицкая. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 592 с.
9. *Кресюн Н. В. Патологические механизмы формирования диабетической ретинопатии и обоснование подходов к ее терапии* / Н. В. Кресюн // *Интегративна антропология*. – 2013. – № 1 (21). – С. 43–48.
10. *Кресюн Н. В. Стан мембран мітохондрій печінки щурів при цукровому діабеті та медикаментозній ко-*

рекції / Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський, Г. О. Сон // *Одеський медичний журнал*. – 2017. – № 1 (159). – С. 5–12.

11. *Левицкий А. П. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики* / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса : КП ЩГТ, 2012. – 197 с.

12. *Обмін ліпідів при експериментальному цукровому діабеті та його корекція ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом* / Н. В. Кресюн, Г. О. Сон, В. В. Годован, Л. С. Годлевський // *Запорожский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 19, № 4 (103). – С. 497–503.

13. *Сучасна антиоксидантна терапія діабетичної ретинопатії* / Г. Ш. Аржіматова, Л. К. Мошетова, І. А. Строков [та ін.] // *Клінічна офтальмологія*. – 2006. – Т. 7. – С. 2–3.

14. *Цисельский Ю. В. Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий* / Ю. В. Цисельский // *Эндокринология*. – 2006. – № 1. – С. 12–23.

15. *Acute and subacute inhalation toxicity of germanium dioxide in rats* / J. H. Arts, H. P. Til, C. F. Cuper [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 1994. – Vol. 32, N 11. – P. 1037–1046.

16. *Alcubierre N. Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus* / N. Alcubierre, J. Valls, E. Rubinatetal // *Journal of Diabetes Research*. – 2015. – Vol. 2015, Article ID 374178, 7 pages, 2015.

17. *Anti-inflammatory therapy modulates Nrf2-Keap1 in kidney from rats with diabetes* / A. S. Arellano-Buend'ia, M. Tostado-González, F. E. Garc'ia-Arroyo [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Vol. 2016, Article ID 4693801, 11 pages, 2016.

18. *Antioxidant therapy for retinal disease* / A.-S. Kiang, M. M. Humphries, M. Campbell, P. Humphries // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 801. – P. 783–789.

19. *Association of tea consumption and the risk of oral cancer: a meta-analysis* / W. Wang, Y. Yang, W. Zhang, W. Wu // *Oral Oncology*. – 2014. – Vol. 50, N 4. – P. 276–281.

20. *Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1* / M.-K. Bae, S.-H. Kim, J.-W. Jeong [et al.] // *Oncology Reports*. – 2006. – Vol. 15, N 6. – P. 1557–1562.

21. *Dietary germanium biotite supplementation enhances the induction of antibody response to foot-and-mouth disease virus vaccine in pigs* / J. A. Lee, B. G. Jung, M. Jung [et al.] // *J. Vet. Sci.* – 2014. – Vol. 15 (3). – P. 443–447. doi: 10.4142/jvs.2014.15.3.443.

22. *Ding A. D. Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-*

injury of rat retina / A. D. Ding, H. Zhang, J. M. Wang // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. – 2004. – Vol. 40, N6. – P. 400–403.

23. *Effect of curcumin on hyperglycemia-induced vascular endothelial growth factor expression in streptozotocin-induced diabetic rat retina* / T. Mrudula, P. Suryanarayana, P. N. B. S. Srinivas, G. B. Reddy // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. – Vol. 361, N 2. – P. 528–532.

24. *Exogenous sod mimetic tempol ameliorates the early retinal changes reestablishing the redox status in diabetic hypertensive rats* / M. A. B. Rosales, K. C. Silva, J. B. Lopes de Faria, J. M. Lopes de Faria // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2010. – Vol. 51, N 8. – P. 4327–4336.

25. *Fenofibrate suppresses cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy via a sirtuin 1-dependent signalling pathway* / S. Zhao, J. Li, N. Wang [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2015. – Vol. 12, N 4. – P. 6112–6118.

26. *Gomes M. B. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases* / M. B. Gomes, C. A. Negrato // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 80.

27. *Kowluru R. A. Epigenetic modifications and diabetic retinopathy* / R. A. Kowluru, J. M. Santos, M. Mishra // *Bio Med Research International*. – 2013. – Article ID 635284.

28. *Long-term treatment with fideostat suppresses the development of dia-*

betic retinopathy in STZ-induced diabetic rats / N. Kato, S. Yashima, T. Suzuki [et al.] // *Diabetes Complications*. – 2003. – Vol. 17. – P. 374–379.

29. *Maremanda K. P. Role of zinc supplementation in testicular and epididymal damages in diabetic rat: involvement of Nrf2, SOD1, and GPX5* / K. P. Maremanda, S. Khan, G. B. Jena // *Biological Trace Element Research*. – 2016. – Vol. 173, N2. – P. 452–464.

30. *Nakamura T. The oral Intake of organic germanium, Ge-132, elevates ̢-tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice* / T. Nakamura, T. Takeda, Y. Tokuji // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2014. – Vol. 84 (3/4). – P. 183–195. doi: 10.1024/0300-9831/a000205.

31. *Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy* / R. A. Kowluru, A. Kowluru, M. Mishra, B. Kumar // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2015. – Vol. 48. – P. 40–61.

32. *Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy* / C. Li, X. Miao, F. Li [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017, Article ID 9702820, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9702820>

33. *Pazdroand R. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications* / R. Pazdroand, J. R. Burgess // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2010. – Vol. 131, N 4. – P. 276–286.

34. *Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants* / R. A. Kowluru, R. L. Engerman, G. L. Case, T. S. Kern // *Neurochem. Internat.* – 2011. – Vol. 38, Issue 5. – P. 385–390.

35. *Short-term ascorbic acid deficiency induced oxidative stress in the retinas of young Guinea pigs* / Y. Ohta, T. Okubo, T. Niwa [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2004. – Vol. 11 (2). – P. 172–178.

36. *Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin* / Z. Zheng, H. Chen, J. Li [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, N 1. – P. 217–228.

37. *Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals* // R. Robinson, V. A. Barathi, S. S. Chaurasia [et al.] // *Dis Model Mech.* – 2012. – Vol. 5 (4). – P. 444–456.

38. *Wong V. H. Glial and neuronal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats* / V. H. Wong, A. J. Vingrys, B. V. Bui // *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* – 2011, Jun. – Vol. 4 (1/2). – P. 42–50. doi: 10.1007/s12177-011-9069-3. Epub 2011 Dec 31.

39. *Xin H. Experimental studies on effects of zinc and germanium on immune function and anti-oxidation in mice* / H. Xin, T. Han, S. Gong // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 1996. – Vol. 30, N4. – P. 221–224.

Надійшла до редакції 13.10.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 20.10.2017

УДК 616.62-008.61-07-08

Г. О. Сон

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Розглянуто сучасні дані щодо патогенетичних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії. Наведено результати застосування препаратів, які здійснюють лікувальний вплив шляхом зниження процесів пероксидації ліпідів. Проведено критичний аналіз даних про результати застосування органічних сполук германію у відновленні біологічного гомеостазу. Результати власних досліджень засвідчили виразну терапевтичну ефективність застосування похідного нікотинової кислоти ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманату (NicH)₂ [Ge(OH)₂ (Oedph)] · H₂O (MIGU-4) щодо проявів порушень електроретинограми у щурів із модельованим введенням стрептозотоцину цукровим діабетом. Отримані результати свідчать про перспективність застосування MIGU-4 в комплексному лікуванні проявів діабетичної ретинопатії.

Ключові слова: стрептозотоксин, діабетична ретинопатія, пероксидне окиснення ліпідів, електроретинограма, органічні сполуки германію.

UDC 616.62-008.61-07-08

G. O. Son

CONTEMPORARY METHODS OF DIABETIC RETINOPATHY TREATMENT

Contemporary data on pathogenic mechanisms of diabetic retinopathy development are delivered and analyzed. Results on treatment with those compounds which demonstrate antioxidant activity are presented. Also critical data on effects of organic germanium compounds upon biological homeostasis are discussed. Author's own results are in favor for the pronounced therapeutic effectiveness of the derivative of nicotinic acid-niacin-oxyethyliden-diphosphonate-germinate [(NicH)₂ [Ge(OH)₂ (Oedph)] · H₂O (MIGU-4) with regard to streptozotocin diabetes — induced electroretinogram deteriorations. Hence, gained data are perspective for MIGU-4 usage in the complex treatment of diabetic retinopathy.

Key words: streptozotocin, diabetic retinopathy, lipid peroxidation, electroretinogram, germanium organic compounds.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

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

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

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колекти-

вом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, ре-

зюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌÌ ta MEDICINI

SCIENTIFIC JOURNAL

Founders

The National Academy of Sciences of Ukraine
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine
The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor L. S. GODLEVSKY

Executive Secretary

MD, professor P. B. ANTONENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, Yu. I. Bazhora, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, A. I. Gozhenko,
M. Ya Golovenko, D. I. Zabolotnyy, O. O. Zelinskyy, M. A. Kashtalyan,
V. Y. Kresyun, A. P. Levytskyy, O. O. Mardashko, M. S. Regeda, Yu. G. Romanova,
A. S. Son, O. O. Starets, O. A. Shandra, T. O. Filipova

Editorial Council

S. A. Andronati (Odesa), G. M. Butenko (Kyiv), D. D. Zerbino (Lviv),
Aneliya Dimitrova Klisarova (Bulgaria), V. M. Kovalenko (Kyiv),
M. M. Korda (Ternopil), V. A. Kordyum (Kyiv), O. O. Kryshtal (Kyiv),
Jose Alejandro Madrigal (Great Britain), O. G. Reznikov (Kyiv),
A. M. Romanenko (Kyiv), M. D. Tronko (Kyiv), Ralf Huss (Germany),
V. F. Chekhun (Kyiv)

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **проблеми доказової, трансляційної та персоналізованої медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**